Prix Gobley
1897 (1)

Prix Gobley
1897
M. Delépine
2
J. Evrey

Couronné

Mémoire

présenté

à l'École supérieure de Pharmacie de Paris

pour le prix Golley.

le 28 Juin 1897

par MM.



M. Delépine et J. Eury

pharmacien de 1re classe — pharmacien de 1re classe

interne des hôpitaux — interne des hôpitaux

préparateur de Chimie au Collège de France — préparateur de chimie à la Faculté de Médecine

licencié ès sciences physiques



Étude Chimique des Médicaments nouveaux appartenant à la Chimie organique.

Lorsqu'il y a deux ans, l'École Supérieure de Pharmacie, proposa pour le prix Gobley : « l'étude complète et détaillée des médicaments chimiques nouveaux ou d'une classe de médicaments dont l'emploi s'est généralisé », le Supplément du Codex venait de paraître et la commission de Rédaction y avait donné droit de cité à un certain nombre de médicaments nouveaux.

Fallait-il ne considérer comme médicaments que ceux inscrits au formulaire légal, et comme nouveaux que ceux qui venaient d'être admis au Supplément ? La question eut été ainsi bien délimitée.

Depuis la publication du Codex de 1884, on peut dire qu'il y a eu une véritable éclosion de médicaments nouveaux : les recherches chimiques incessantes effectuées, tant dans l'étude des produits naturels que dans celle des produits synthétiques, soit au point de vue scientifique pur, soit dans le but d'en faire des ~~pro~~ médicaments ou des produits industriels : couleurs, produits photographiques, explosifs, etc, ont donné à la chimie organique un essor inattendu.

Parmi les produits ainsi élaborés quelques-uns sont devenus des médicaments de premier ordre, et la commission du Codex les a inscrits, à juste titre, dans le Supplément. Mais, il faut en convenir, la liste en est loin d'être complète. En effet, certains des médicaments inscrits constituent de véritables chefs de file au point de vue chimique, sinon physiologique et il était nécessaire de rappeler les médicaments voisins. En outre, beaucoup d'autres substances ont été

utilisés dont il n'y a aucune analogue, inscrite au Codex et que l'on peut aussi considérer comme médicaments nouveaux.

Nous avons laissé de côté les quelques rares composés minéraux introduits récemment en thérapeutique et sous le titre de:

— Etude chimique des médicaments nouveaux appartenant à la chimie organique — dont l'emploi s'est généralisé —

nous nous sommes efforcé de réaliser le but de la question proposée. Nous n'avons véritablement pas ajouter le mot détaillée, car cet adjectif nécessiterait à propos de quelques substances chimiques, aujourd'hui devenues médicaments nouveaux, des développements qui nous auraient forcé à rappeler tous les faits et expériences dont elles ont été le sujet dans le sens des recherches chimiques proprement dites, et il nous semble presque, que ce serait dépasser inutilement le but que de les rapporter entièrement. Pour préciser notre idée, il n'y aurait qu'à supposer que le camphre, par exemple, fût devenu un médicament nouveau: il est évident qu'il serait prétentieux, sinon impossible, de détailler ici toutes les expériences chimiques dont ce corps a été l'objet; il faudrait des centaines de pages et nous n'aurions même pas la satisfaction après avoir exposé tout au long son étude chimique, de pouvoir présenter des conclusions indiscutables, puisque sa formule est chaque jour l'objet de discussions ou d'interprétations nouvelles et que chaque chimiste qui s'occupe de la question a pour ainsi dire la sienne qu'il préfère et regarde comme la meilleure.

Notre but a donc été nécessairement plus restreint et nous n'avons donné des propriétés des corps que celles dont l'importance est capitale ou utile à connaître au point de vue pharmaceutique.

Voici en général l'ordre suivi:

Répartition des médicaments en groupes chimiques; dans chaque groupe, généralités sur l'ensemble des corps qui y rentrent.

Pour chaque médicament, nous avons donné un aperçu historique, indiqué les préparations avec le

nom des auteurs et l'interprétation chimique de la réaction en notation atomique développée, s'il y a lieu ; après les préparations, les propriétés chimiques ; nous nous sommes efforcé de faire de ces dernières les conséquences des fonctions chimiques du corps et nous avons appliqué cette notion à l'étude des réactions, même de celles des essais qui, dans la plupart des cas restent souvent sans interprétation aucune, paraissant l'œuvre d'un hasard qui consiste à faire réagir deux substances quelconques et conduit à un résultat. Après les propriétés ainsi comprises nous avons recherché, autant que nous l'avons pu, les indications relatives à l'élimination de ces médicaments par l'urine. Ce dernier point intéresse le pharmacien au plus haut degré, car beaucoup de médicaments produisent dans la composition et les propriétés de l'urine de grandes perturbations.

Il est évident qu'en traitant un sujet aussi vaste nous avons dû laisser absolument de côté toute ambition de faire œuvre originale et personnelle et que le travail que nous présentons n'est qu'une accumulation de données éparses répandues depuis 15-20 années et plus dans une foule de recueils. C'est surtout l'effort de les avoir réunies que nous présentons. Nous avons puisé nos renseignements dans le Journal de Pharmacie & de Chimie, les Annales de chimie & de Physique, la Pharmaceutische Zeitung, l'Apotheker Zeitung, le Bulletin de la Société Chimique, les Berichte, l'Encyclopédie chimique, le Dictionnaire de Wurtz, les Liebig's Annalen (autrefois Annal. der Chem und Pharm)

Toutefois nous n'avons pas voulu rester absolument neutres et traducteurs inertes. Nous avons, çà et là, jeté des appréciations personnelles, exécuté même des vérifications et des recherches nouvelles : c'est ainsi que nous avons donné un procédé pour séparer dans l'urine les glycuronates dont la présence devient une cause d'erreur dans la recherche et le dosage du glucose ; nous avons essayé d'aborder l'analyse des éthers des phénols et malgré nos recherches nous ne pouvons présenter un procédé général ; celui que nous indiquons ne s'applique d'une façon précise qu'aux éthers des phénols insolubles, en particulier des naphtols. Enfin, il se trouve que deux médi-

caments nouveaux, l'aldéhyde formique et l'hexaméthylène-amine, dont le premier certainement subsistera, ont été, de la part de l'un de nous, l'objet recherches personnelles. Nous n'avons point voulu manquer de signaler ces recherches qui permettent, à notre avis de se faire des idées plus nettes tout au moins sur la nature de l'aldéhyde formique. Sur l'hexaméthylène amine, nous avons eu plusieurs erreurs chimiques à rectifier. Pour ne pas allonger indéfiniment ces deux articles en voulant y exposer toutes ces recherches nouvelles, nous avons préférer intercaler les extraits qui y correspondent pour permettre de se rendre compte de leur étendue ~~de cet ecrit~~.

L'ordre suivi a été l'ordre chimique déterminé par la nature des fonctions; il y a une petite observation à faire relativement à ce point. Des médicaments appartiennent à des fonctions chimiques non encore devenues classiques; telles sont les diazines, les diazols, les quinoxalines etc. Enfin il est quelquefois commode de considérer comme fonctions des sous-fonctions pour ainsi dire, c'est ainsi qu'il pourra nous arriver de dire fonction aristol, sulfone pour la commodité d'une classification.

Nous répartirons ~~diviserons~~ d'abord les médicaments nouveaux en 4 grandes divisions ainsi établies :

Produits non azotés	artificiels	(1)
	Naturels	(2)
Produits azotés	artificiels	(3)
	Naturels	(4)

Aux produits naturels nous rattachons ceux qui en dérivent artificiellement ou bien encore dérivent d'un produit de décomposition d'un produit naturel non encore reproduit synthétiquement. Exemple, homatropine dérivé de la tropine (produit dérivé de l'atropine) et de l'acide ~~Glycol~~ phénylglycolique (produit artificiel)

Enfin des fonctions importantes classiques n'ont pas de représentant dans les médicaments nouveaux; tels ~~sont~~ les alcools.

1. Produits artificiels non azotés.

I Dérivés des carbures : { du méthane ; Bromoforme
de l'éthylène : Diiodoforme (on peut y rattacher le carbure de calcium)

II Alcools : Néant.

III α Phénols : Résorcine ; Naphtols α & β

β Dérivés iodés des phénols ou Aristols. On a employé les aristols des phénols suivants : Thymol, Phenol ordinaire, Crésylols, Isobutyl-cresol, Naphtols α & β, Resorcine, Carvacrol, acide salicylique.

γ. Ethers phénoliques ~~de~~

a. Ether oxyde : Gaïacol

Ethers sels des phénols {
b. Ether sulfurique : Asaprol
c. Ethers carboniques de quelques phénols.
d. Ethers benzoïques des : Naphtol β, Gaïacol, paracrésylol, et eugénol
e. Ethers cinnamiques du Gaïacol et de l'Eugenol
f. Ethers salicyliques des phenols suivants : Phenol, Crésylols, α & β Naphtol, Gaiacol, résorcine, thymol.

IV. Aldéhydes et Acétones
a. Grasse : aldéhyde formique
b. Dérivée d'un aldehyde alcool et du chloral : Chloralose
c. Aromatique : Acetophénone, Gallacetophénone.

V. Dérivés Sulfonés :
α. Sulfonals : Sulfonal, trional, tétronal.
β. Acides sulfoniques : aseptol, sozoiodols, quinaseptol et oxyquinaseptol.

VI. Sels.
α. Phosphoglycerates : chaux, soude, potasse, magnésie.
β. Salicylates : bismuth, mercure, magnésie
γ. Gallate de bismuth et oxyiodogallate

3. Produits artificiels azotés.

I Amines Grasses: Argentamine.

II Dérivés de l'ammoniaque et d'une aldéhyde
α. Grasse: Hexaméthylène amine et ses dérivés: iodoformine, bromethylformine, iodéthylformine; chloral-ammoniaque, chloralimide

III Dérivés de l'ammoniaque et d'un acide gras plus ou moins complexe: Chloralformiamide, Uréthane, Phenyluréthane, thiosinnamine, succinimide mercurique, asparaginate et alaninate de mercure.

IV Dérivés d'un acide aromatique et de l'ammoniaque, ou de l'aniline ou de l'amidophenéthol: Amides aromatiques et alcalamides aromatiques.

a. Amide dérivé d'un acide aromatique et de l'ammoniaque: Salicylamide, saccharine, amidosaccharine.

b. Amide dérivée d'une base aromatique, l'aniline et d'un acide gras ou aromatique ou anilides. On a employé la form, l'acet, l'iodacet, la diacet, la methyl, la benz, la salicyl et la gall - anilides.

c. Amide dérivé non plus de l'aniline mais du paramido phenol. On trouve dans ce groupe la phenacetine, la methyl et l'éthyl phénacetine, la méthacetine, la thymacetine, le phenocolle et ses sels, le salophène, la lactophenine, la dulcine et l'iodophenine.

V. Hydrazines: On trouve là, la pyrodine, l'antithermine, l'orthine et l'agathine.

VI. Pyrrol. Iodol

VII. Pyridine. Eucaïne.

VIII Dérivés de la quinoléine: thalline, thalline iodée, kaïrine Analgène. Lorétine.

IX Dérivés des Diazols: Antipyrine, chloral antipyrine, salipyrine, Isoantipyrine, tolypyrine, tolysal, Lysidine.

X. Piperazine. Lycetol. (Dérivés des diazines γ)

XI. Une Quinoxaline: L'orexine.

2. Produits non azotés naturels.

Ici se rangent l'eucalyptol, le menthol & la terpine et le terpinol; l'acide chrysophanique; la quassine et la strophantine.

II. Produits azotés naturels (Alcaloïdes)

Spartéine et son sulfate.
Cocaïne et son chlorhydrate
Hydrastine; Hydrastinine
Homatropine et son bromhydrate
Ergotinine.

La liste de médicaments nouveaux que nous venons de présenter est encore loin de comprendre tous les produits que l'on a lancés dans la thérapeutique.

On a pu voir l'immense étendue des composés artificiels si on la compare au petit nombre de produits naturels nouvellements employés. On peut se demander les raisons de ces faits: elles sont ~~de~~ ou du moins semblent de deux ordres: d'une part, des raisons commerciales, financières, si l'on veut; d'autre part, des raisons d'analogie, d'apparence scientifique. Nous étudierons d'abord ce dernier point.

On sait qu'en chimie organique les corps peuvent être classés en séries de corps homologues et que les différences trouvées entre deux termes pris en place correspondantes dans chacune des séries se retrouvent, en général, ~~lorsq~~ entre les autres termes homologues pris à la même distance des premiers. Ces différences sont celles qui caractérisent les fonctions.

Ces différences ne se sont longtemps étendues que sur les propriétés physiques: densité, point de fusion, d'ébullition etc sans même aller jusqu'aux propriétés organoleptiques.

Toutefois dans l'étude des matières colorantes, des pas immenses avaient été faits: on pouvait dans la formule de constitution d'une ~~corps~~ matière colorante introduire à volonté tel ou tel radical et savoir à l'avance que la nuance serait modifiée dans tel ou tel sens; de plus, on avait reconnu que certains groupements étaient nécessaires pour que la molécule fût devenue colorante: ce squelette fondamental de la molécule colorée, était le chromatophore.

Était-il permis d'espérer que dans les propriétés thérapeutiques de semblables lois pourraient exister ?

L'étude des phénols, en général, montre que tout ce groupe possède des propriétés bactéricides ; de plus, que celles-ci varient dans un certain sens avec les modifications que l'on fait subir au noyau fondamental ; mais il n'y a pas d'expression mathématique basée sur la constitution du corps qui permette de prévoir la valeur de sa puissance antiseptique.

D'un autre coté, l'étude des amides aromatiques a montré qu'elles possèdent presque toutes des propriétés antithermiques, mais là aussi l'ordre des substitutions ou leur degré ~~ne~~ n'a pas permis de donner de lois.

Un produit chimique en tant que médicament, doit donc être expérimenté longuement avant d'être administré à l'homme puisqu'aucune loi ne permet d'en prévoir les effets.

Il serait injuste d'oublier ici une notion que nous devons certainement à l'étude des produits naturels : il y a déjà longtemps que l'on a reconnu que beaucoup d'alcaloïdes pouvaient en dernière analyse être ramenés à la quinoléine ou son isomère et à la pyridine. Les études chimiques incessantes entreprises pour élucider la constitution de ces principes actifs n'a pas toujours permis de réaliser leur synthèse, mais a montré d'une façon certaine que sur les pivots fondamentaux : quinoléine ou pyridine se greffaient telle ou telle modification. Pour quelques uns la chimie a atteint la synthèse ~~partielle~~ totale et a permis de les préparer chimiquement. Pour d'autres, on est arrivé à des synthèses partielles et si l'on n'a pas toujours approché autant du but, on pouvait faire des dérivés quinoléiques, pyridiques qui se rapprocheraient des produits naturels et il était sensé de les essayer. C'est ce qui a été fait, mais le succès n'a pas souvent répondu aux espérances : les propriétés physiologiques n'ont pas encore été traduites en formules.

Mais si la propriété cherchée n'a pas été trouvée, il est arrivé que des propriétés inattendues se sont manifestées : on a fait des antithermiques, des analgésiques, des soporifiques puissants artificiels ; on a presque créé des propriétés physiologiques nouvelles que l'on n'a pas encore observées dans les produits naturels et qu'on n'y trouvera peut-être jamais. De semblables résultats encouragent, puisqu'ils permettent de faire au laboratoire avec des produits purement synthétiques des médicaments que les règnes animal et végétal ne fournissent qu'avec parcimonie ou bien même ne fourniront jamais.

Nous avons dit qu'on n'était jamais certain, d'avance qu'un corps présentant d'étroites relations chimiques avec un autre donnerait des résultats physiologiques rapprochés et nous avons conclu à la nécessité de l'expérimentation. C'est certainement là qu'est le coté commercial dont nous avons parlé. Si un produit chimique prend, c'est la ~~formule~~ fortune assurée à l'inventeur, mais il faut avant de le lancer l'éprouver sérieusement. En France, cela ne se fait pas, soit faute de ressources, soit apathie, de sorte que tous les médicaments nouveaux à part quelques produits naturels (Strophantine, ergotinine) nous viennent de l'étranger et principalement d'Allemagne. Il est vrai que nos voisins jouissent d'avantages materiels immenses au point de vue de l'impôt sur les produits de l'industrie chimique, mais on ne peut s'empêcher de reconnaître que leurs efforts sont constants et qu'après avoir capté la fabrication de beaucoup de produits chimiques industriels ou scientifiques, ils possèdent incontestablement le monopole du lancement des médicaments nouveaux.

On ne peut pas nier qu'ils n'y mettent la patience et la science. On pourrait rappeler les expériences de Baumann sur les sulfonals, celles qui ont été faites sur les tropéines et enfin les toutes récentes sur l'eucaïne.

Il à fallu essayer plus de 10 sulfonals pour mettre la main sur un ou deux bons hypnotiques; parmi les tropéines, il n'y en a qu'une qui ait subsisté, l'homatropine; parmi les eucaïnes il n'y en a qu'une qui soit en train d'arriver à l'usage médical.

C'est sans doute, à l'organisation spéciale des études chimiques ou mieux de l'industrie chimique qu'il faut rapporter la supériorité de l'Allemagne sur ce point. L'usine possède ~~souvent~~ d'immenses laboratoires scientifiques où un maître, souvent un savant connu, entouré de nombreux élèves, prend une part active à la direction et peut en peu de temps préparer des séries entières de corps, que l'on essaie successivement. Celui qui donne des succès peut alors être lancé.

Il y a eu souvent des déboires avec les produits d'outre-Rhin mais il faut constater que beaucoup

ont pris leur place à notre Codex ; c'est affirmer que la médecine en a reconnu la valeur.

Il ne faudrait pas croire cependant que les mots médicaments nouveaux indiquent qu'il s'agit d'un produit chimique nouveau. Non ; beaucoup d'entre eux sont nouveaux comme médicaments, mais étaient auparavant connus depuis longtemps, quelquefois plus d'un ½ siècle. On en a rajeuni quelques-uns en les découvrant une deuxième fois, par mégarde ou bien en les préparant par des procédés plus perfectionnés. De sorte qu'il ne faudra pas s'étonner si le plus souvent nous avons à citer des faits déjà très anciens.



Dérivés des Carbures.



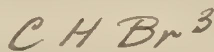
Bromoforme.



$CHBr^3$

La découverte du bromoforme remonte à l'année 1832. Lœwig (1) l'obtint en distillant le bromal avec un excès de potasse, mais il ne l'obtint pas à l'état pur.

Deux ans plus tard Dumas ~~dans~~ (2) le prépara à l'état pur par l'action du bromure de chaux sur l'alcool ou l'esprit pyroacétique (acétone). Le liquide obtenu fut purifié par agitation avec l'acide sulfurique, lavé à l'eau et séché sur le chlorure de calcium. Il en fit l'analyse et lui donna pour formule



$CHBr^3$

et fit voir en outre les relations qui existaient entre ce corps et le chloroforme et l'iodoforme, qu'il prépara aussi pour la première fois à l'état pur.

Plus tard Léfort (3) le prépara en traitant l'alcool méthylique par le brome en présence de potasse.

Cahours (4) l'obtint dans les produits de la réaction du brome sur les citrates et les malates alcalins.

Dès 1875 Rabuteau l'introduisit dans la thérapeutique en le proposant comme anesthésique local. Mais il fut abandonné. En 1889 Stepp de Nuremberg l'employa contre la toux. Il fut expérimenté depuis par Senator et Lowenthal en Allemagne, qui en eurent de bons résultats.

On prépare encore aujourd'hui le bromoforme par le procédé Dumas, c'est à dire en faisant réagir un hypobromite sur l'alcool ou sur l'acétone. De nombreuses modifications ont été proposées mais elles ne portent que sur des questions de détail; certaines ne valent pas le procédé primitif.

(1) Annalen 3. p. 255
(2) Ann. de Ch. et Phys. (2) 56 p. 120
(3) C.R. 23 p. 229
(4) Ann. de Ch. et Phys. (3) 19 p. 488

C'est encore ce procédé qu'on emploie dans l'industrie. On fait un mélange de bromure de chaux, ~~d'eau~~ de chaux éteinte qu'on délaie dans l'eau, on l'introduit dans une cornue munie d'un agitateur mécanique et chauffée à la vapeur, puis on ajoute de l'alcool ou de l'acétone peu à peu. La réaction commence d'elle même surtout si on a chauffé la cornue vers 50°. On entraîne ensuite le ~~chloro~~bromoforme par un courant de vapeur d'eau.

Certains auteurs remplacent l'hypobromite de chaux par l'hypobromite de soude (Denigès) (Fritz Günter).

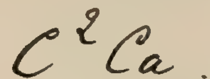
Beringer fait d'abord le mélange de chaux et d'acétone et y ajoute le ~~mais~~ brome.

Pour ce qui est de l'emploi de l'acétone, divers auteurs s'en sont attribué la priorité. Beringer, Denigès. —

Cette priorité appartient à Dumas. Mais comme à cette époque l'acétone coûtait plus cher que l'alcool on ne l'employa pas dans l'industrie. Plus tard lorsqu'on sut se procurer de l'acétone pure à bon marché on l'employa partout où les chimistes l'avaient indiqué par exemple pour la préparation du chloroforme et de ~~bromoforme~~ l'iodoforme. Et ce n'est que plus tard que les auteurs que nous venons de nommer l'employèrent pour la préparation du bromoforme.

Purification. — Le bromoforme ainsi obtenu n'est pas pur. On le purifie comme le chloroforme, en le lavant à l'eau, puis le mettant en contact pendant 24 heures avec 1/100e de son poids d'acide sulfurique, qui détruit les dérivés bromés. Lorsque le ~~chloro~~ bromoforme ne noircit plus l'acide sulfurique

Carbure de Calcium



C^2Ca.

C'est là un produit tout à fait industriel appelé à un avenir considérable à cause de la propriété qu'il possède de donner avec l'eau une décomposition immédiate en acétylène et chaux.



$$C^2Ca + H^2O = C^2H^2 + CaO$$

Sa préparation se fait au moyen du four électrique par chauffe d'un mélange de charbon et de chaux vive. Nous n'y insisterons pas davantage et nous n'en aurions même pas parlé s'il n'avait été employé dernièrement en tant que caustique.

Cependant au point de vue pharmaceutique il a un intérêt assez grand car il sert à préparer le diiodoforme.

Di-iodoforme

Éthine tétraiodé — Éthylène périodé.



$$C^2I^4 = \begin{matrix} CI^2 \\ \parallel \\ CI^2 \end{matrix}$$

Le nom commercial de diiodoforme a été donné à ce produit parce que ses propriétés antiseptiques le rapprochent de l'iodoforme et que sa formule peut être considérée comme deux fois celle de l'iodoforme, moins de l'acide iodhydrique



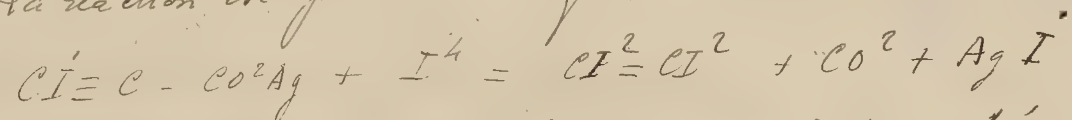
$$2\,CHI^3 = C^2I^4 - 2HI$$

L'éthylène periodé a été préparé en 1885 par Homolka et Stolz (1) au moyen de l'iodo-propargylate d'argent $CI \equiv C - CO^2Ag$ traité

(1) Berichte 18. p. 2283.

par l'iode ioduré. Au lieu d'obtenir l'acide iodopropargylique ils obtinrent un corps dont l'analyse les conduisit à la formule C^2I^4.

La réaction se passe de la façon suivante :



$$CI\equiv C - CO^2Ag + I^4 = CI^2 = CI^2 + CO^2 + AgI$$

Ils obtinrent ce même composé à côté d'une petite quantité d'acétylène par l'action de l'iode ioduré sur l'acétylure de cuivre.

Toutefois ces auteurs indiquent pour point de fusion de ce corps 165° au lieu de 192° ce qui tend à prouver que leur produit n'était pas pur.

En 1892 M. Moissan obtint un corps fusible à 185° en enlevant à l'iodure de carbone CI^4 la moitié de son iode par la poudre d'argent. Cette décomposition se fait même spontanément par exposition à la lumière du tetra-iodure de carbone, mais on la réussit beaucoup mieux en ajoutant de la poudre d'argent en quantité théorique au tetraiodure de carbone en solution dans le sulfure ou le tetrachlorure de carbone.



$$2\ CI^4 + 4Ag = C^2I^4 + 4\ AgI$$

L'évaporation du dissolvant fournit des cristaux de couleur jaune pâle dont l'auteur a décrit longuement les propriétés. M. Moissan appelle ce corps protoiodure de carbone. (1)

Quelques mois après, M. Maquenne (2) qui venait de découvrir un procédé simple de préparation du carbure de baryum et par conséquent de l'acétylène obtint facilement l'éthylène tetraiodé en soumettant l'acétylène à l'action de l'iode en

(1) CR. 115. p. 152.
(2) Soc. Chim. 12. p. 777

solution alcaline



$$C^2H^2 + 2KoI = C^2I^2 + 2KOH$$



$$C^2I^2 + I^2 = C^2I^4$$

Après quelques essais il recommanda le procédé suivant:

Dans une fiole à fond plat de 250 cc on met 30 gr. de carbure de baryum brut puis autant d'iode et 75 à 100 cc de benzine pure; on ajoute alors de l'eau goutte à goutte et très lentement de manière à ne produire qu'une légère effervescence et une faible élévation de température. Il est bon d'agiter fréquemment pour mieux disséminer l'iode.

L'opération est terminée lorsque l'addition d'une nouvelle quantité d'eau ne produit plus d'effet. A ce moment la magnésie (1) et l'iodure de baryum forment une masse pâteuse au dessous de la couche de benzine qui ne présente plus alors qu'une teinte jaune-orangé.

On décante celle ci, on épuise le résidu par de nouvelle benzine et on réduit par distillation a un ~~tout~~ petit volume. On évapore finalement au bain marie, on lave le résidu avec un peu d'alcool et on fait recristalliser dans la benzine chaude.

L'éthylène periodé ainsi obtenu fond à 192° (corrigé) et est identique au protoiodure de carbone de M. Moissan.

Aujourd'hui depuis que les travaux de M. Moissan ont rendu industrielle la préparation du carbure de Calcium on ~~en~~ substitue ce dernier au carbure de baryum impur de M. Maquenne. L'opération se conduit de la même façon

(1) Par suite de son mode de préparation le carbure de baryum de Maquenne contenait de la magnésie.

Propriétés.
M. Moissan a signalé pour le diiodoforme les propriétés suivantes (loc. cit.)

Cristaux jaune pâle, de densité 4.38, volatils sans décomposition au dessus de leur point de fusion, sublimables dans le vide à 100-120° et se condensant en jolis cristaux jaunes translucides, dissociables à 200° avec mise en liberté d'iode et de carbone.

Ils sont solubles dans le sulfure de carbone le tétrachlorure de carbone, et l'éther.

Peu solubles dans l'alcool absolu froid, plus solubles à chaud et cristallisant par le refroidissement.

Le chlore et le brome donnent des produits d'addition sans mettre l'iode en liberté.

La stabilité du diiodoforme est très grande; le permanganate étendu ou l'acide chromique ne l'oxydent point à l'ébullition pas plus que l'acide azotique monohydraté.

L'acide sulfurique le décompose avec production de vapeurs d'iode et d'acide sulfureux vers 250°.

L'acide chlorhydrique et l'acide iodhydrique sont sans action. La potasse aqueuse bouillante ne l'attaque pas sensiblement.

Dosage
M. Maquenne conseille pour y doser l'iode d'employer la potasse alcoolique; mais M. Denigès (1) a observé par ce procédé la formation d'un peu d'acétylène iodé volatil de sorte que l'opération n'a de valeur que si on l'effectue en tube scellé.

Pour éviter cet inconvénient il propose le procédé suivant:

Dans un tube à essais long et large (0^{m}30 sur 0^{m}025) bien sec, on introduit 0,12 g de diiodoforme et, sans mouiller les parois, 1^{cc} d'acide sulfurique. On porte le tout à une température voisine de l'ébullition, jusqu'à ce que l'acide soit à peu près décoloré. Tout l'iode s'est condensé sur les parois du tube, on le transforme en iodure par le bisulfite de soude et on dose l'iode par la méthode Denigès indiquée à l'article aristol.

On décante et on le met en contact avec de la soude (3% de son poids) pour neutraliser l'acide sulfurique et décomposer le bromal. On ajoute au liquide alcalin 5% d'huile d'oeillette, on brasse fortement le mélange et on distille en entraînant le bromoforme par un courant de vapeur d'eau.

Le produit séché sur du chlorure de calcium est distillé, on recueille ce qui passe vers 150°.

On peut encore purifier le bromoforme par cristallisation.

Préparation par électrolyse

La Société Schering de Berlin qui a déjà fait breveter un procédé de préparation du chloroforme par électrolyse a appliqué cette méthode à la préparation du bromoforme.

On soumet à l'électrolyse une solution de ~~iodure~~ bromure de potassium dans l'alcool ou l'acétone aqueuse. Il faut avoir soin de saturer la potasse en excès qui réagirait sur le bromoforme pour le décomposer. On y parvient en faisant passer un courant d'acide carbonique. On obtient ainsi du bromoforme sous un produit presque pur.

Propriétés.

C'est un liquide incolore, d'une saveur d'abord douceâtre mais qui devient âcre.

Il est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, les huiles, les essences.

Sa densité est de 2,90 à 15°

Refroidi au dessous de 0° il donne des cristaux qui fondent à 7°8.

Comme le chloroforme il s'enflamme difficilement et colore la flamme en vert.

Il possède une odeur intermédiaire entre celle du chloroforme et celle de l'iodoforme.

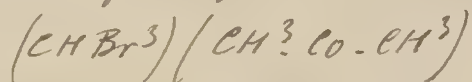
On le rencontre souvent dans le brome du commerce il est alors facile à reconnaître à l'odeur désagréable qu'il communique à l'eau de brome.

Traité par le couple zinc-cuivre de Gladstone il dégage de l'acétylène et du méthane et il reste du brométhylate de zinc.

Sous l'influence des alcalis en solution alcoolique il se décompose avec dégagement de chaleur en donnant un bromure et de l'oxyde de carbone.

En présence d'acétone les alcalis, ~~ils~~ donnent une combinaison d'acétone et de bromoforme Willgerodt (1)

Cette combinaison a pour formule



$$(CHBr^3)(CH^3.CO-CH^3)$$

c'est un corps très bien cristallisé fondant à 167°.

Essai. Le bromoforme pur doit présenter les caractères suivants :

~~Il ne doit~~ Agité avec de l'acide sulfurique, il ne doit pas le colorer. (absence de corps étrangers organiques, dérivés bromés)

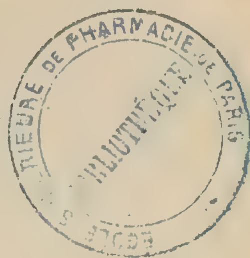
Agité avec de l'eau il ne doit pas lui communiquer de réaction acide, cette eau ne doit pas ensuite précipiter par le nitrate d'argent, ni réduire le nitrate d'argent ammoniacal.

Versé sur du papier il laisse une tache huileuse (le chloroforme n'en laisse pas) mais il ne doit pas émettre de vapeurs irritantes.

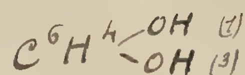
Phénols



Résorcine.



Méta-diphénol.



$C^6H^4 \begin{smallmatrix} -OH & (1) \\ -OH & (3) \end{smallmatrix}$

La résorcine a été découverte en 1864 par Hlasiwetz et L. Barth (1) en fondant de la résine de Galbanum avec de la potasse.

En 1866 Kœrner (2) en fit la première synthèse au moyen du paraiodophénol.

L'année suivante Kékulé (3) en fit une nouvelle synthèse en soumettant l'acide oxyphénylsulfureux $C^6H^4 \begin{smallmatrix} -OH \\ -SO^3H \end{smallmatrix}$ à l'action de la potasse fondante : procédé général de préparation des phénols que Wurtz et Dusart publiaient en même temps que lui.

De nouvelles synthèses de la résorcine furent réalisées par Oppenheim et Vogt (4) au moyen de l'acide chloroxyphénylsulfureux ; par Barth et Senofer (5) au moyen de l'acide benzène méta-disulfonique ; par Barth (6) en fondant le phénol avec la soude ; par Würster et Nölting (7) au moyen de la dinitrobenzine, etc

Le point le plus important de l'histoire de la résorcine est certainement la découverte de la fluorescéine par Bæyer (8) en 1871, origine d'une nouvelle famille de matières colorantes,

1 - Annalen
2 - C.R. 63 - p. 564
3 - C.R. 64 - p. 752
4 - Soc. Chim. 10. p. 221
5 - Berichte. 1879 p. 1477
6 - Berichte. 1879 p. 487
7 - Berichte. 1874 p. 904
8 - Berichte. 1871 p. 457

et qui transporte la résorcine du laboratoire dans l'industrie.

Dès lors on s'applique à chercher un procédé pratique et économique de préparation de la résorcine. On revient au procédé de Barth et Senofer qui modifié dans ses détails par Degener (1) puis par Bindschedler et Busch (2) est actuellement employé dans l'industrie.

Modes de formation

La résorcine étant le métadiphénol on peut l'obtenir en partant de la benzine ou du phénol par tous les procédés généraux de préparation des phénols:

1° Par fusion de l'acide m.benzène.disulfonique $C^6H^4 < \begin{matrix} SO^3H (1) \\ SO^3H (3) \end{matrix}$ ou de l'acide méta.oxy.phenylsulfureux $C^6H^4 < \begin{matrix} OH (1) \\ SO^3H (3) \end{matrix}$ avec la potasse — Kékulé —
- Barth et Senofer (loc. cit)

Pendant longtemps on a cru que l'acide para benzène disulfonique fondu avec de la potasse pourait donner de la résorcine par transposition moléculaire. P. Monnet a démontré qu'il n'en était pas ainsi et que seul l'acide méta pourait donner de la résorcine.

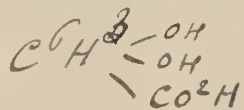
2° Par diazotation de la méta-phénylène-diamine obtenue par réduction de la métadinitrobenzine — Wurster et Nölting (loc cit)

3° Par fusion des chloro, bromo, iodo-phénols avec la potasse

(1) Jour. prat. Chem.
(2) id

4° Elle se produit ~~en~~ même temps que la pyrocatéchine et la phloroglucine par l'action de la potasse fondante sur le phénol. Barth (loc. cit.)

5° Par distillation sèche de l'acide métadioxybenzoïque



Brunner

D'autres réactions plus complexes donnent naissance à de la ~~pyrocatéchine~~ résorcine :

1° La fusion avec de la potasse de certaines gommes résines d'ombellifères : le galbanum, la gomme ammoniaque, le sagapenum, l'asa fœtida la résine d'angélique... etc

2° La Brésiline retirée de l'extrait de bois du Brésil donne par distillation de la résorcine. Em. Kopp (1)

Préparation

Dans l'industrie on prépare la résorcine par le procédé de Barth et Senofer rendu industriel par Bindschedler et Busch.

Cette opération comprend 3 phases

1° Sulfonation de la benzine
2° Fusion avec la soude
3° Extraction de la résorcine

1° Pour préparer l'acide disulfoconjugué de la benzine il faut chauffer le mélange d'acide sulfurique et de benzine au moins à la température de 200°. Au dessous on n'obtient que le dérivé monosulfoné.

(1) Berichte. 6. p. 446

Il se forme deux isomères le dérivé méta et le dérivé para. On peut les séparer en les transformant en sels de potasse : le sel du dérivé para cristallise le premier étant moins soluble dans l'eau que le sel méta.

Cependant il n'est pas nécessaire de séparer ces deux corps car l'acide para fondu avec la soude ne donne pas de résorcine mais l'acide para-oxy-benzène-sulfonique $C^6H^4{-OH\,(1) \atop -SO^3H\,(4)}$

On opère donc de la manière suivante :

Dans une ~~autre~~ marmite de fonte émaillée d'une contenance de 100 à 120 litres surmontée d'un réfrigérant ascendant en plomb et munie d'un agitateur mécanique, on introduit 90 Kilogr. d'acide sulfurique à 80° Baumé et peu à peu 24 Kilogr. de benzine en agitant sans cesse. Le mélange s'échauffe une partie de la benzine se volatilise mais retombe dans la marmite après s'être condensée dans le réfrigérant. Au bout de quelques heures, la température baissant on chauffe la marmite et on maintient le mélange à 100° tant qu'il reste de la benzine. On fait alors communiquer l'appareil avec un réfrigérant descendant et on porte graduellement la température à 275°, on l'y maintient pendant une heure.

On laisse refroidir, on délaie la masse dans 2000 litres d'eau et on ajoute de la chaux en quantité juste

suffisante pour enlever l'excès d'acide sulfurique.
On filtre au filtre presse et on sature la liqueur par la soude ou la potasse.

2ème phase. Après avoir évaporé la liqueur sodique ou potassique à siccité on mélange le sel obtenu (20 Kg) avec de l'hydrate de soude (50 Kg) et on introduit le tout dans un récipient hémisphérique en fonte ou en tôle forte rivée, muni d'agitateurs mécaniques et on élève la température à 270° et on l'y maintient pendant 8 ou 9 heures.

On laisse refroidir, on dissout la masse dans l'eau et on neutralise par l'acide chlorhydrique. On porte ensuite à l'ébullition pour chasser l'acide sulfureux des sulfites et on laisse refroidir.

3ème phase. Cette solution acide est introduite dans des cylindres de cuivre d'une contenance d'environ 250 litres, ~~et~~ légèrement inclinés sur leur axe et munis d'agitateurs. On fait arriver l'éther par en bas et on agite modérément. L'éther traverse la masse, arrive à la partie supérieure où on le recueille.

Par distillation on sépare l'éther et on obtient la résorcine.

Cette résorcine n'est pas pure elle contient du phénol et de la thiorésorcine $C^6H^4(SH)^2$ - Néanmoins on peut l'employer en cet état pour la préparation des matières colorantes.

Purification

On la purifie par distillation dans le vide. Les premières portions contenant

l'eau et le phénol sont mises à part. Les portions suivantes constituées presque uniquement par de la résorcine sont purifiées par cristallisation dans l'eau ou la benzine.

Propriétés physiques. La résorcine cristallise en prismes orthorhombiques fusibles à 119° bouillant à 276°,5 mais se sublimant facilement dès la température de 140°

Densité 1,27

Elle est très soluble dans l'eau sa solubilité augmente rapidement avec la température :

100 parties d'eau en dissolvent	86.4	à 0°
- - - - -	147.3	à 12°,5
- - - - -	228.6	à 30°,5

Elle se dissout très facilement dans l'alcool et l'éther mais elle est presque insoluble dans le chloroforme et le sulfure de carbone.

Propriétés chimiques.

Action de la chaleur. La résorcine chauffée longtemps en tube scellé à 120° n'éprouve aucune altération mais au contact de l'air elle s'oxyde facilement à cette température en donnant un produit brun mal défini.

Calderon (1)

Action de l'Hydrogène. Lorsqu'on fait agir l'amalgame de sodium sur une solution aqueuse et bouillante de résorcine à travers laquelle on fait passer un courant d'acide carbonique on obtient la dihydrorésorcine.

Action des oxydants. La résorcine se comporte dans un grand nombre de réactions comme un réducteur énergique. C'est ainsi qu'elle

(1) C.R. 84 p. 1164

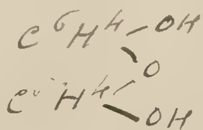
réduit à l'ébullition la liqueur de Fehling, le sulfate de cuivre ammoniacal, et le nitrate d'argent ammoniacal.

La solution ammoniacale s'oxyde facilement à l'air et se colore en rouge brun.

Cette coloration qui est due à la formation d'un lacmoïde s'obtient instantanément par l'action de l'eau oxygénée sur la solution ammoniacale. On obtient une coloration verte qui passe au bleu et ensuite au brun.

Action des déshydratants

La résorcine chauffée en tubes scellés avec l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique perd de l'eau en donnant l'ether résorcinique



$$C^6H^4{-}OH \\ \quad {>}O \\ C^6H^4{-}OH$$

Barth. (1)

Mr Grimaux en chauffant de la résorcine avec du chlorure de zinc à 150° dans le but d'obtenir l'ether résorcinique a obtenu à coté d'une résine indéterminée une oxycoumarine identique à l'ombelliférone.

Action des halogènes

Les halogènes en réagissant sur la résorcine donnent naissance à des produits de substitution et aussi à des produits d'addition et de substitution à la fois.

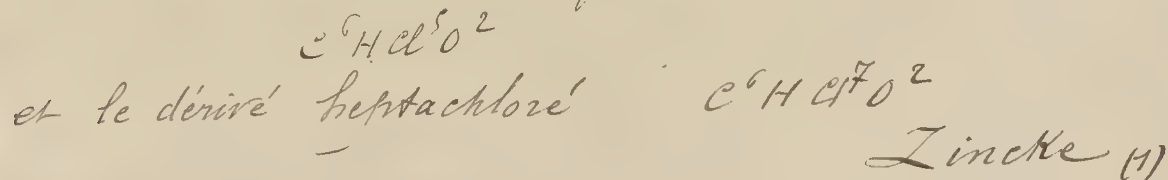
Le chlore donne directement ou indirectement naissance aux composés suivants

$C^6H^5ClO^2$	mono-chloro-résorcine
$C^6H^4Cl^2O^2$	di — —
$C^6H^3Cl^3O^2$	tri — —
$C^6H^2Cl^4O^2$	tetra — —
$C^6HCl^5O^2$	penta — —
$C^6HCl^7O^2$	hepta — —

Lorsqu'on fait passer un courant de chlore dans une solution aqueuse ou chloroformique de résorcine on obtient la trichlororésorcine.

(1) Annalen 164. p. 122 et Berichte 9. p. 308.

Si on continue à faire passer le courant de chlore dans la solution chloroformique on obtient successivement le dérivé pentachloré



$C^6HCl^5O^2$

et le dérivé heptachloré $C^6HCl^7O^2$

Zincke (1)

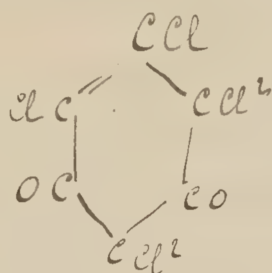
On peut encore obtenir le dérivé pentachloré en traitant la résorcine par un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse.

Stenhouse (2)

Cette pentachlororésorcine traitée par le bisulfite de soude donne des cristaux de ~~trichlororésorcine~~ $C^6H^3Cl^3O^2$.

Quant aux dérivés mono et dichlorés on les obtient par l'action du chlorure de sulfuryle sur la résorcine. (Reinhard (3)

Le dérivé tetrachloré a été obtenu par Zincke et Fuchs (4) en réduisant par le chlorure d'étain l'hexachloro.meta.diceto.R.hexène :



obtenu en sursaturant de chlore une solution acétique d'acide méta dioxybenzoïque.

Le Brome donne lieu à des réactions du même genre.

On connait :

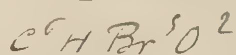
$C^6H^4Br^2O^2$	di bromo résorcine
$C^6H^3Br^3O^2$	tri — —
$C^6H^2Br^4O^2$	tetra — —
$C^6HBr^5O^2$	penta — —
$C^6Br^6O^2$	hexa — —

(1) Berichte 23. p.3766 4. Berichte 25. p. 2680
(2) Chemical News 29. p. 53
(3) Journ. pr. 17. page 322

La résorcine dissoute dans une grande quantité de sulfure de carbone et traitée par le brome en solution dans le même dissolvant donne la dibromorésorcine 

Zehenter (1)

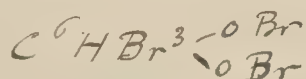
Quand on traite la résorcine par l'eau de brome on obtient d'abord la tribromorésorcine

 Hlasiwetz et Barth (loc. cit.)

et en présence d'un excès de brome la pentabromorésorcine

$C^6HBr^5O^2$ Stenhouse (loc. cit.)

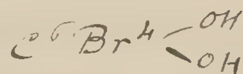
qui d'après Benedikt (2) aurait pour formule de constitution



Ce dernier corps par cristallisation dans l'alcool bouillant, ou sous l'influence des réducteurs (H^2S, ou HCl et ~~[illegible]~~ étain) se transforme en tribromorésorcine

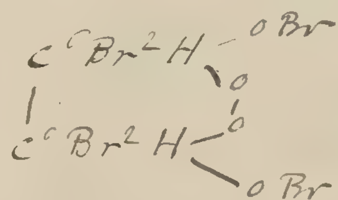


La pentabromorésorcine traitée par l'acide sulfurique concentré donne la tribromorésorcine mais une partie du brome déplacé réagit sur ce dernier corps pour donner la tetrabromorésorcine :



Claassen (3)

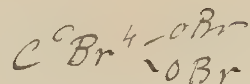
La pentabromorésorcine chauffée à 110° perd du brome et donne la tribromorésoquinone Liebermann et Dittler (4) qui d'après Benedikt (loc. cit.) ~~retient~~ aurait pour formule



Enfin la tetrabromorésorcine traitée par

(1) Monats. 8. p. 296 (4) Berichte 5. p. 1890
(2) id. p. 349
(3) Berichte 11. p. 1438.

l'eau de brome donne l'hexabromorésorcine



$C^6Br^4 \begin{smallmatrix} -OBr \\ -OBr \end{smallmatrix}$. Benedikt

qui sous l'influence de l'hydrogène naissant (étain et HCl) donne la tétrabromorésorcine

On connait actuellement deux combinaisons de l'iode avec la résorcine

la monoiodorésorcine $C^6H^5ID^2$
la tri — — $C^6H^3I^3O^2$

la pentaiodorésorcine n'a été qu'entrevue

On connait de plus un aristol correspondant à la résorcine. Nous l'étudierons spécialement à l'article <u>Aristols</u>.

La monoiodorésorcine s'obtient en ajoutant peu à peu de l'oxyde de plomb à une solution éthérée d'iode et de résorcine.

La triiodorésorcine s'obtient par l'action du chlorure d'iode sur une solution aqueuse de résorcine.

En faisant agir le brome sur les dérivés chlorés, ou réciproquement on obtient des dérivés chlorobromés nombreux.

Action des acides minéraux

Les acides minéraux ne donnent pas d'éthers directement avec la résorcine mais produisent des réactions de deshydratation ou de substitution

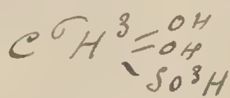
Acide Chlorhydrique

L'acide chlorhydrique ne réagit pas à froid sur la résorcine; nous avons vu que

chauffé en tube scellé avec la résorcine il donnait l'ether résorcinique. Barth

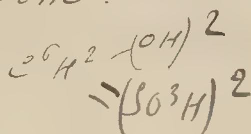
Acide sulfurique.

L'acide sulfurique à 66° ~~met~~ reagit à froid sur la resorcine en donnant un derivé monosulfoné



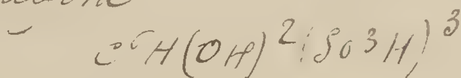
$C^6H^3\begin{matrix}-OH\\-OH\\-SO^3H\end{matrix}$ G. Darzens et Dubois (1)

Chauffé à 110° avec la resorcine il donne le derivé disulfoné:



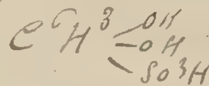
$C^6H^2\begin{matrix}-(OH)^2\\-(SO^3H)^2\end{matrix}$ Malin (2)

Ce dernier corps chauffé en tube scellé à 200° avec de l'acide sulfurique fumant donne le derivé trisulfoné



$C^6H(OH)^2(SO^3H)^3$ Piccard et Humbert (3)

Le derivé disulfoné fondu avec de la potasse jusqu'à fort degagement d'hydrogène donne un derivé ~~d~~monosulfoné



$C^6H^3\begin{matrix}-OH\\-OH\\-SO^3H\end{matrix}$ Fischer (5)

qui ne parait pas identique au corps préparé par G. Darzens et Dubois

Baumann (4) a pu cependant préparer les ethers mono et di-sulfuriques en traitant la résorcine par le pyrosulfate de potasse, de la façon suivante :

A une solution de 20 gr de potasse dans 25 gr d'eau on ajoute 20 gr de résorcine puis 45 gr de pyrosulfate de potasse. On porte à 60°-70° pendant 6 heures. On laisse refroidir on épuise la masse par l'alcool à 90°. La liqueur filtrée traitée par son volume d'alcool absolu précipite le

(1) J. de Ph. et Ch. 26. p. 56
(2) Annalen 138 p 76
(3) Berichte 1877. p. 182
(4) Berichte XI p. 1907
(5) Monats. 2. p. 337

résorcine-di-sulfate de potasse.

Pour obtenir l'ether monosulfurique, on neutralise par l'acide sulfurique la liqueur d'où on a précipité le disulfate. On concentre et on obtient des cristaux de monosulfate, qui se colorent en violet par le perchlorure de fer alors que le disulfate ne se colore pas.

Baumann a retrouvé l'ether disulfurique de la résorcine dans l'urine des chiens qui ~~en~~ avaient pris 2 à 3 grammes de résorcine.

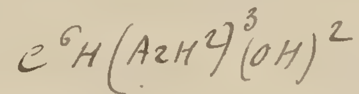
Acide azotique.

L'acide azotique réagissant directement sur la résorcine ne donne naissance qu'à un seul produit la trinitrorésorcine qu'on obtient facilement en traitant la resorcine par un melange d'acides azotique et sulfurique.

Ce corps a été découvert par Chevreul bien avant qu'on ne connût la résorcine,(1) en faisant agir l'acide azotique sur les gommes résines d'ombellifères et nommé acide <u>oxypicrique</u>, et plus tard acide <u>styphnique</u>

La trinitroresorcine $C^6H(AzO^2)^3(OH)^2$ peut s'obtenir encore par l'action de l'acide azotique sur l'acide resorcinedisulfonique. Le rendement dans ce cas est très avantageux.

Traitée par l'hydrogène naissant elle donne la triamidoresorcine:



$$C^6H(AzH^2)^3(OH)^2$$

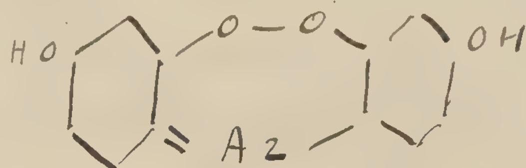
Acide azoteux.

Lorsqu'on fait réagir à froid l'acide nitreux ou l'acide nitrique nitreux sur une solution etherée de résorcine, il se dépose au bout de quelques jours des cristaux de diazoresorcine. Weselsky (2)

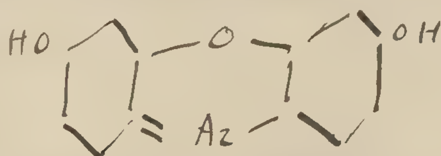
(1). An. de Chimie et de Phy. 46. pag. 246 et 63 p. 43
(2) Berichte IV. p 613

Cristaux peu solubles dans l'eau, solubles dans les alcalis en bleu violet

Nietzki, Dietze et Mäckler (1) leur donnent pour formule

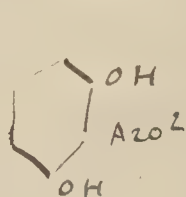


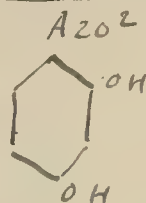
Sous l'influence des réducteurs et en particulier du bisulfite de soude ce corps se transforme en <u>résorufine</u>



Ces deux corps et leurs dérivés jouent un grand rôle dans l'industrie des matières colorantes.

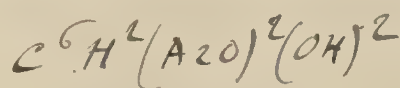
Dans la solution etherée d'où la diazorésorcine s'est précipitée il reste deux corps isomères que l'on peut séparer par un courant de vapeur d'eau l'une étant volatile l'autre ne l'étant pas. Ce sont deux ~~nitr~~ <u>mononitrorésorcines</u>





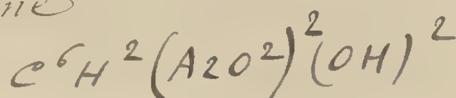
Fèvre (2)

La résorcine traitée à froid par l'acide acétique et le nitrite de soude donne la dinitrosorésorcine



$C^6H^2(AzO)^2(OH)^2$

Ce corps oxydé en solution éthérée par l'acide nitreux donne la dinitro-résorcine

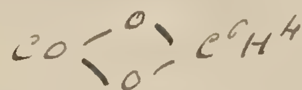


$C^6H^2(AzO^2)^2(OH)^2$ Fitz (3)

(1) Berichte XXII p. 3020
(2) CR 96 p. 790
(3) Berichte 1875 p. 631

Action de l'oxychlorure de Carbone.

L'oxychlorure de carbone réagit sur la résorcine pour donner l'ether carbonique



Birnbaum et G. Lurie (1)

poudre amorphe soluble dans les alcalis avec une fluorescence verte.

Action des chlorures de phosphore.

Le trichlorure de phosphore ne réagit pas à froid sur la résorcine mais il donne à chaud le corps suivant:



L'oxychlorure chauffé pendant 2 heures avec la résorcine donne:



Knauer.

Action des acides organiques.

De même que les acides mineraux les acides organiques en reagissant sur la resorcine ne donnent pas d'ethers, mais en presence des deshydratants ils donnent naissance à des produits de substitution dans le noyau benzenique. Ces produits sont en général des matières colorantes fluorescentes d'où le nom generique de <u>fluoresceines</u> donné à ces corps

Acide acétique

L'acide acétique chauffé avec de la résorcine et du chlorure de zinc donne d'abord à la temperature de 150° la dioxyacetophénone:

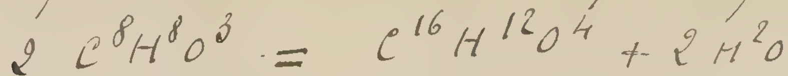


Si on élève la température on obtient alors deux matières colorantes fluorescentes la résacétéine $C^{16}H^{12}O^{4}$ et lácetofluoresceine $C^{24}H^{18}O^{5}$, qu'on peut facilement séparer la première étant soluble dans l'alcool

(1) Berichte XIV p. 1753

la seconde ne l'étant pas. Nencki et Sieber (1)

Ces matières colorantes se forment par deshydratation de la dioxyacetophénone.

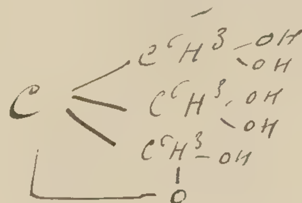


$$2\ C^8H^8O^3 = C^{16}H^{12}O^4 + 2\ H^2O$$



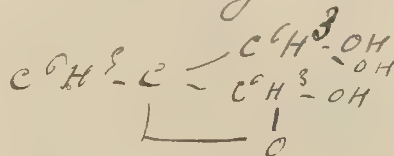
$$3\ C^8H^8O^3 = C^{24}H^{18}O^5 + 3H^2O + O$$

Acide formique — L'acide formique chauffé avec de la resorcine et du chlorure de zinc à 140°-145° donne naissance à un composé analogue à l'aurine, la résaurine qui pour formule $C^{19}H^{14}O^6$ et à laquelle on donne la constitution suivante



Nencki et Schmidt (2)

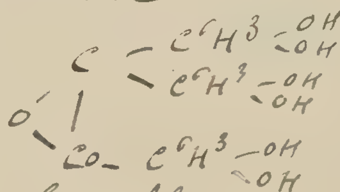
Acide benzoïque — De même l'acide benzoïque chauffé à 170°-190° en presence de chlorure de zinc donne la resorcine-benzeine



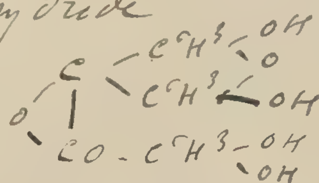
G. Cohn (3)

Il en est de même de l'acide phenylacetique et de l'acide cinnamique.

Acide oxalique — Claus (4) en chauffant en tube scellé un mélange d'acide oxalique et de résorcine a obtenu la résorcine-oxaléine



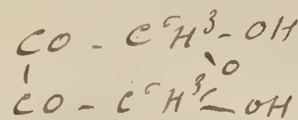
qui sous l'influence de la chaleur peut perdre une molécule d'eau pour donner l'anhydride



En chauffant à 120° de l'acide oxalique avec de la resorcine en presence

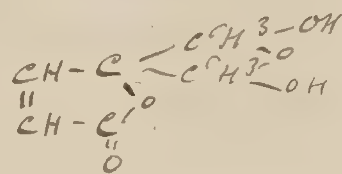
(1) Journ. pra. 23 p. 147 et p. 537
(2) id 23 p 546
(3) Berichte 26 p. 2064
(4) Berichte 10 p. 1305 et 14 p. 2563

d'acide sulfurique Gukassianz (1) a obtenu un corps différent



Acide succinique — L'acide succinique donne avec la résorcine en présence d'acide sulfurique la succinéine de la résorcine $C^{16}H^{12}O^5$ qui possède une aussi belle fluorescence que la phtaléine. Nencki et Sieber (loc cit)

Acide maléique — Lunge et Burckardt (2) ont obtenu avec l'anhydride maléique la fluorescéine maléique.



Acide tartrique — De même l'acide tartrique en présence de SO^4H^2 donne avec la résorcine la tartréine de la résorcine qui possède (en solution dans les alcalis) une magnifique fluorescence verte. Fraude (3)

Acide phtalique — Nous arrivons maintenant au plus important de ces produits de condensation à celui qui d'ailleurs a été découvert le premier et qui a reçu le plus d'applications dans l'industrie des matières colorantes. C'est la fluorescéine de l'acide phtalique. Elle a été découverte par Bæyer en 1871

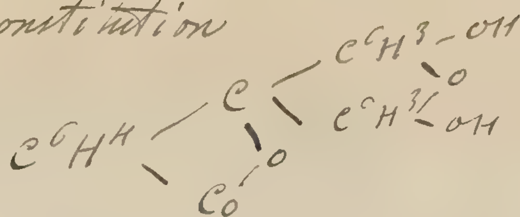
On la prépare en chauffant un mélange de 2 molécules de résorcine avec une molécule d'anhydride phtalique à la température de 195-200°. La masse s'épaissit peu à peu et finit par se solidifier. On la broie avec de l'eau bouillante qui enlève les impuretés.

La fluorescéine a pour formule -

$$C^{20}H^{12}O^5$$

(1) Berichte XI p. 1184
(2) id XVII p 1598
(3) id XIV p. 2558

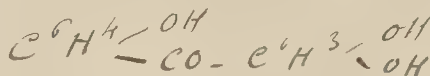
et pour constitution



$$C^6H^4 \begin{matrix} \diagup C \begin{matrix} \diagup C^6H^3-OH \\ \rangle O \\ \diagdown C^6H^3-OH \end{matrix} \\ \diagdown CO \diagup O \end{matrix}$$

Les dérivés chlorés, bromés, iodés, méthylés etc constituent toute une série de matières colorantes

Acide salicylique — L'acide salicylique chauffé longtemps avec la résorcine donne la salicylrésorcine



$$C^6H^4 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown CO-C^6H^3 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown OH \end{matrix} \end{matrix}$$

Michael (1)

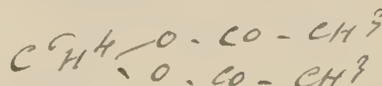
En presence de $ZnCl^2$ la déshydratation est plus profonde et on obtient



$$C^6H^4 \begin{matrix} \diagup O \diagdown \\ \diagdown CO \diagup \end{matrix} C^6H^3-OH$$

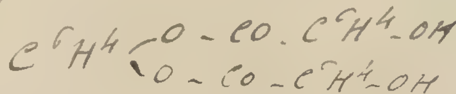
Action des chlorures d'acides — Préparation des éthers de la résorcine — On peut cependant préparer les éthers de la résorcine en employant les chlorures d'acides ou en faisant agir sur le mélange d'acide et de résorcine l'oxychlorure de phosphore.

C'est ainsi qu'en chauffant la résorcine sodée avec du chlorure d'acétyle on obtient le diacétate de résorcine



$$C^6H^4 \begin{matrix} \diagup O.CO-CH^3 \\ \diagdown O.CO-CH^3 \end{matrix}$$

et qu'en chauffant à 120° une molécule de résorcine avec 2 molécules d'acides salicylique et de l'oxychlorure de phosphore on obtient le disalicylate de résorcine.



$$C^6H^4 \begin{matrix} \diagup O-CO.C^6H^4-OH \\ \diagdown O-CO-C^6H^4-OH \end{matrix}$$

Action des bases. — La résorcine se combine à la potasse, la soude, l'ammoniaque pour donner des produits solubles dans l'eau.

Le gaz ammoniac même se combine à la résorcine en solution éthérée

(1) Americ. journ. V. p. 81

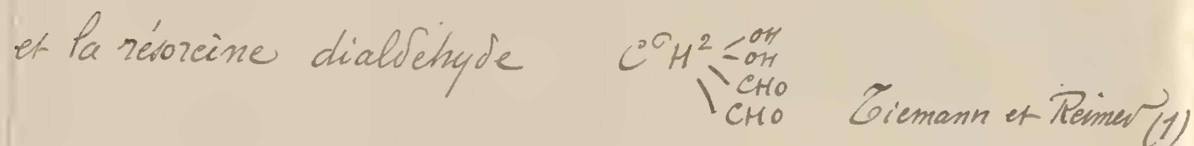
Les dérivés sodés et potassés permettent d'obtenir les éthers oxydes de la résorcine au moyen des éthers halogénés ou sulfuriques des alcools.

C'est ainsi qu'on prépare les éthers mono et di-méthyliques, mono et di-éthyliques, etc

Les éthers benzyliques ont pu cependant être préparés en traitant directement la résorcine fondue par le chlorure de benzyle

En présence de la soude le chloroforme réagit sur la résorcine (comme sur la plupart des phénols) en donnant deux dérivés aldéhydiques :

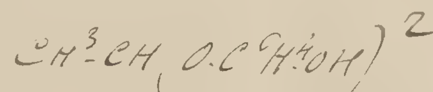

l'aldéhyde résorcylique $C^6H^3 \begin{cases} OH \\ OH \\ CHO \end{cases}$


et la résorcine dialdéhyde $C^6H^2 \begin{cases} OH \\ OH \\ CHO \\ CHO \end{cases}$ Tiemann et Reimer (1)

Action des aldéhydes

Les aldéhydes chauffés avec de la résorcine en présence d'acide sulfurique dilué donnent des acétals. Bæyer - Michael - Causse (2)

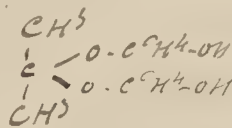
Avec ~~l'acétal~~ l'aldéhyde éthylique on obtient l'acétal éthyl-résorcine


$CH^3-CH(O.C^6H^4OH)^2$

qui se présente en cristaux jaunes insolubles dans l'eau, l'éther, la benzine et le chloroforme mais solubles dans l'alcool.

Action de l'acétone

De même l'acétone donne avec la résorcine l'acétone-résorcine.

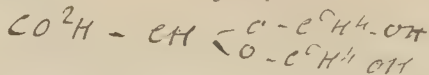

$\begin{matrix} CH^3 \\ C \\ CH^3 \end{matrix} \begin{cases} O.C^6H^4-OH \\ O.C^6H^4-OH \end{cases}$ Causse (3)

Action du chloral

Le chloral réagit à froid sur la résorcine en présence d'acide sulfurique ou de bisulfate de soude

(1) Berichte 1876 . p. 1268
(2) Ann. de chimie et ph. (7e série) I . p. 99
(3) Soc. Chim. (3) VII p. 564

pour donner l'acetal glyoxylique

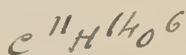


Michael - Lauwe

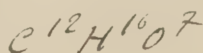
Le même corps s'obtient par l'action de l'acide glyoxylique sur la resorcine.

Action des sucres. Les sucres se combinent à la resorcine en présence des deshydratants.

Ainsi l'arabinose donne l'arabinose-résorcine

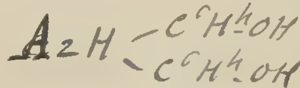


le glucose donne la glucose-résorcine

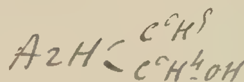


Fischer et Jennings (1)

Action de l'ammoniaque et des amines. La resorcine chauffée avec de l'ammoniaque et du chlorure de calcium à 200° en tube scellé donne la metadioxy-diphenylamine

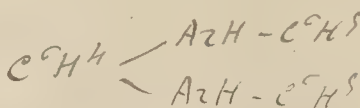


Avec l'aniline à 270°-280° on obtient la metoxydiphenylamine



V. Merz et W. Weith (2)

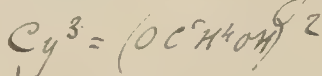
Mais en presence de chlorure de zinc on obtient la diphenylmeta phenylène-diamine

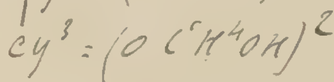


A. Calm (3)

Action de l'urée. L'urée chauffée à 250° avec de la resorcine donne naissance à un produit qui se sublime en aiguilles blanches facilement solubles dans les alcalis.

Ce corps repond à la formule brute $C^{30}H^{20}Az^{6}O^{8}+6H^{2}O$ et paraît être le dicyanurate de resorcine





Birnbaum et G. Lurie (4)

Acide cyanurique. L'acide cyanurique reagit sur la resorcine à la temperature de 200° en presence de $ZnCl^2$ pour donner le carbonate de phenylene



Birnbaum et G. Lurie

C'est le même corps que l'on obtient par l'action de l'oxychlorure de carbone

(1) Berichte 27. p. 1359
(2) id. 14 p. 2343
(3) Berichte 16. p. 2786
(4) id. 13 p. 1619

Combinaison avec le camphre. Comme la plupart des phenols la resorcine se combine au camphre en donnant un produit liquide huileux insoluble dans l'eau qui ne presente d'ailleurs aucun interêt.

Combinaison avec l'antipyrine. Elle se combine aussi à l'antipyrine en donnant un produit plus ou moins bien cristallisé, insoluble dans l'eau très soluble dans l'alcool, le chloroforme et un peu dans l'ether. On a donné à ce corps le nom de résopyrine, mais il ne paraît pas s'être vulgarisé.

Reactions caracteristiques. La resorcine presente des réactions caracteristiques qui permettent de la reconnaître facilement:

Nous avons vu qu'elle etait très soluble dans l'eau. La solution aqueuse donne avec le perchlorure de fer une coloration violette qui passe au noir;

Avec les hypochlorites elle donne une coloration violette qui passe au jaune et si on chauffe le liquide rouge, puis brun foncé, alors que la plupart des phenols ne donnent pas de coloration violette, et ne donnent même de coloration jaune qu'en chauffant. Il faut en excepter cependant le naphtol α qu'il est facile d'ailleurs de distinguer à d'autres caractères.

La meilleure reaction de la resorcine, celle qui permet d'en deceler des traces, c'est la reaction de la fluoresceine qui consiste à chauffer dans un tube la resorcine avec

l'anhydride phtalique jusqu'à fusion de la masse, laisser refroidir et à dissoudre dans de l'eau alcaline. Le liquide présente une magnifique fluorescence verte, pour des traces de résorcine

Nous avons vu aussi que la résorcine en solution ammoniacale, au contact de l'air et plus facilement en présence d'eau oxygénée se colorait en vert puis en bleu. Wurster (1)

On peut encore pour rechercher de petites quantités de résorcine faire la réaction de la diazorésorcine. Pour cela dans la solution éthérée du corps à examiner, on ajoute qq. gouttes d'acide azotique nitreux, on abandonne pendant 24 heures, il se dépose des cristaux de diazorésorcine, on décante et on verse sur les cristaux quelques goutte d'ammoniaque. Ils se dissolvent avec une magnifique coloration violette très intense.

Nous avons vu que le Brome donnait facilement avec la résorcine un précipité de tribromorésorcine insoluble dans l'eau. Cette réaction a été mise à profit pour doser la résorcine en l'absence de tout autre phénol.

Pour cela dans un volume connu de solution aqueuse de résorcine, on ajoute un excès connu d'eau de brome titrée, on agite et on dose ensuite l'excès de brome au moyen de l'iodure de potassium et de l'hyposulfite de soude. Degener (2)

Pour faire ce dosage il faut avoir soin

(1) Bericht. 20 p. 2934
(2) Jour. für prat. Chemie. 20. p. 327.

de ne point mettre un trop grand excès de brome, et de plus il faut refroidir le vase où se fait la reaction.

Mr Léger[1] a en effet demontré que le brome en excès, ou les hypobromites alcalins donnaient avec les phenols et en particulier avec la résorcine du tétrabromure de carbone



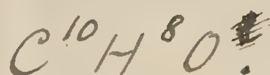
CBr^4

en même temps qu'il se forme de l'acide oxalique et de l'acide carbonique.

(1) Soc. Chim. Communication verbale 9 avril 1897.

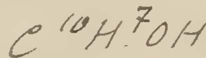
Naphtols

Naphtylols.



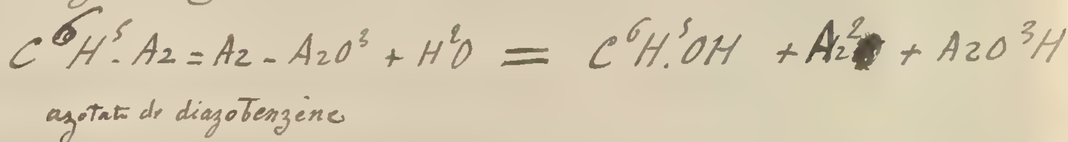
$C^{10}H^{8}O$

En 1859 Griess (1) en faisant bouillir une solution d'azotate de diazonaphtaline obtint un corps cristallisé, qu'il ne put purifier pour en faire l'analyse mais auquel il donna pour formule



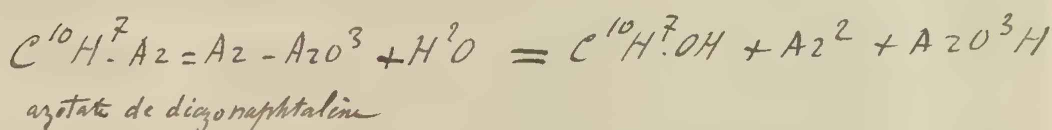
$C^{10}H^{7}OH$

par analogie avec le phenol ordinaire obtenu en traitant par l'eau bouillante l'azotate de diazobenzène.



$$C^6H^5\text{-}Az=Az-AzO^3 + H^2O = C^6H^5OH + Az^2 + AzO^3H$$

azotate de diazobenzène



$$C^{10}H^7\text{-}Az=Az-AzO^3 + H^2O = C^{10}H^7OH + Az^2 + AzO^3H$$

azotate de diazonaphtaline

Quelques années plus tard (1867) Wurtz (2) obtint le même corps par fusion avec la potasse du derivé monosulfoné du naphtalène, mais ses analyses n'étant pas satisfaisantes il ne voulut pas affirmer qu'il se trouvait en presence du naphtol.

Dusart (3) demanda alors l'ouverture d'un pli cacheté qu'il avait deposé à l'académie dès 1864 et dans lequel il decrivait la preparation du naphtol par le même procedé, et il donna en même temps des resultats d'analyse qui ne laissaient plus de doute sur la formule du naphtol $C^{10}H^{7}OH$

(1) Journ. of. Chem. Soc. XII p 655
(2) C.R 64. p 749
(3) C. R. 64 p 795

La réaction qui donne naissance au naphtol dans ces conditions peut s'exprimer par l'équation suivante :



$$C^{10}H^7 \cdot SO^3H + 2KOH = C^{10}H^7 \cdot OH + SO^3K^2 + H^2O$$

Cependant Merz parvenait à séparer dans l'action de l'acide sulfurique sur la naphtaline deux dérivés monosubstitués α et β.

Eller (1) traita ces deux dérivés par le procédé de Dusart mais il ne put obtenir deux phénols isomères.

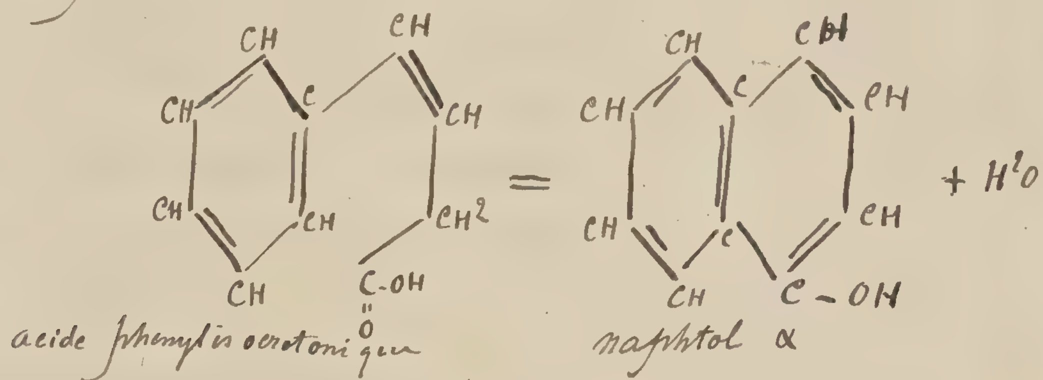
C'est Schæffer (2) qui pour la première fois prépara les deux naphtols isomères correspondant aux deux dérivés monosulfoconjugués.

Fittig et Erdmann (3) en chauffant l'acide phénylisocrotonique



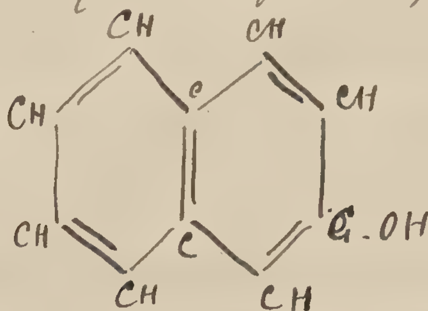
$$C^6H^5 - CH = CH - CH^2 - CO^2H$$

obtinrent par élimination d'eau le naphtol α. Cette remarquable synthèse vient confirmer la formule du naphtalène et établit celle du naphtol α.



acide phénylisocrotonique — naphtol α

Le naphtol β a pour formule



(1) Berichte 1. p. 165
(2) id 2. p. 90
(3) id 16. p 43

Pendant longtemps les naphtols et leurs dérivés restèrent confinés dans les laboratoires. Martius en 1868 introduisit dans l'industrie des matières colorantes le dinitronaphtol sous le nom de jaune d'or, jaune de Martius, mais pendant longtemps ce fut le seul dérivé du naphtol employé. Les divers essais tentés sur ~~[illegible]~~ les naphtylamines donnèrent de mauvais résultats.

Mais à partir de 1876, les matières colorantes azoïques furent l'objet de remarquables travaux de la part de Witt, Caro et Roussin, et la découverte des Orangés I et II Poirrier par Roussin montra tout le parti qu'on pouvait tirer des naphtols.

Dès lors les matières colorantes dérivées des naphtols deviennent de plus en plus nombreuses. Après avoir employé les combinaisons des diazoïques avec les ~~phénols~~ naphtols ou leurs dérivés sulfonés, on emploie les amidonaphtols, puis les naphtylamines qu'on parvient à préparer pratiquement en partant des naphtols.

A son tour la thérapeutique utilise les propriétés du naphtol β, puis de l'α et de ~~leurs~~ ethers benzoïque, salicylique etc. enfin le sel de chaux de son dérivé sulfoné sous le nom d'asaprol, qui était déjà employé dans l'industrie vinicole sous le nom d'abrastol.

La préparation des naphtols α et β et leurs propriétés présentant de grandes analogies nous les étudierons parallèlement.

de façon à faire ressortir les différences qui existent entre ces deux corps.

Les naphtols s'obtiennent soit

par diazotation des naphtylamines,

par fusion avec la potasse ou la soude des dérivés monosulfonés de la benzine.

Nous avons vu que Fittig et Erdmann avaient fait une synthèse du naphtol α ; M. Grimaux en chauffant du tetrachlorure de naphtaline (1) avec de l'eau a obtenu le glycol naphthydrenique

$C^{10}H^{8}Cl^{2}(OH)^{2}$

qui distillé sur la poudre de zinc lui a donné le naphtol α.

C'est toujours au moyen des dérivés sulfonés qu'on prepare les naphtols dans l'industrie.

Cette preparation comporte 3 phases

I. Preparation des dérivés sulfonés et separation des isomères.

II Fusion avec la soude

III Extraction du naphtol.

I. L'acide sulfurique en reagissant sur les naphtols donne deux isomères α et β. A basse temperature 40°-50° on obtient surtout le dérivé α, tandis que vers 200° on n'obtient que le dérivé β.

La connaissance de ces faits permet de preparer l'un ou l'autre ~~der~~ des dérivés.

Pour preparer le dérivé α, on chauffe vers 40-50° 10 Kilogr de naphtaline avec 75 Kg. d'acide sulfurique à 66°. On verse ensuite

la masse dans une grande quantité d'eau, on sépare par filtration la naphtaline non attaquée et on ajoute au liquide la quantité de chaux juste suffisante pour précipiter l'acide sulfurique libre. Un essai préalable fait connaître cette quantité.

On a ainsi une solution contenant surtout l'acide α et un peu d'acide β. On sature par le carbonate de soude et on sépare par cristallisation le sel β qui étant moins soluble cristallise le premier. Le sel α est desseché à l'étuve.

Lorsqu'on a en vue la préparation du sel β on opère différemment. On fait un mélange de 100 Kgr de naphtaline avec 100 Kgr d'acide sulfurique à 66° et on porte graduellement la température à 200°. Il se fait presque uniquement le dérivé β et aussi une petite quantité de dérivés disulfonés. On verse la masse dans l'eau et on sature par le chlorure de sodium. Le naphtaline-β-sulfonate de soude se précipite. On décante on délaie ce sel dans l'eau salée et on passe au filtre presse. On lave encore avec un peu d'eau et on desseche le sel à l'étuve.

II Dans un récipient hémisphérique en tôle rivée on fait fondre 3 parties de soude et on y introduit peu à peu 1 partie de ~~sel~~ α ou β sulfonate de soude, on élève la température à 280°-300°.

On peut encore opérer en autoclave à la température de

Lorsque la réaction est terminée le mélange

se sépare en deux couches l'une supérieure qui peut être décantée c'est du naphtol sodé, l'autre qui est constituée par le sulfite et le sulfate de soude.

III. On délaie le naphtol sodé dans de l'eau et on y fait passer un courant d'acide carbonique, le naphtol se précipite On lave les cristaux et ~~les~~ purifie par distillation dans un cylindre de fer chauffé à feu nu.

Propriétés physiques

Le naphtol α cristallise en aiguilles blanches, brillantes fusibles à 96° en un liquide bouillant à ~~278~~ 278°-280°

Le naphtol β cristallise en lamelles micacées fusibles à 123° en un liquide bouillant à 285°-286°

L'un et l'autre sont peu solubles dans l'eau froide, un peu plus dans l'eau bouillante surtout le β. très solubles dans l'alcool, l'éther le chloroforme, la benzine, les huiles, la glycerine.

Propriétés chimiques.

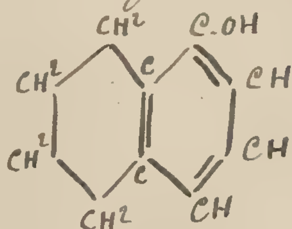
En présence de la plupart des réactifs les naphtols donnent des réactions sinon identiques du moins de même ordre. Les différences que l'on observe sont dues à la position de l'oxhydrile, position qui se conserve dans chacun de leurs dérivés.

De plus si les naphtols se conduisent la plupart du temps comme des phénols il n'en est pas moins vrai qu'ils se conduisent dans certains cas comme de véritables alcools. Il ne faut pas perdre de vue en effet que le noyau naphtalénique n'a rien de commun avec le noyau benzénique et que, quoi qu'en aient dit certains auteurs la fonction ne dépend

pas seulement de l'atome de carbone qui la supporte, mais bien de l'édifice moléculaire tout entier. Nous verrons par exemple les naphtols donner des éthers directement avec les alcools, ou les acides organiques, ce qu'on n'a jamais pu obtenir avec le phénol et ses homologues.

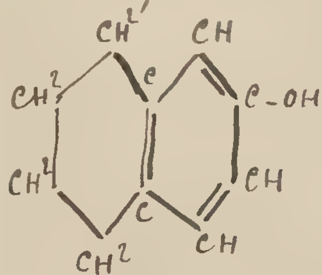
Soumis à l'action de l'hydrogène naissant, (sodium sur la solution dans l'alcool amylique) le naphtol α ne donne qu'un seul dérivé:

le tetrahydronaphtol α aromatique c'est à dire dans lequel l'oxhydrile est resté phénolique.

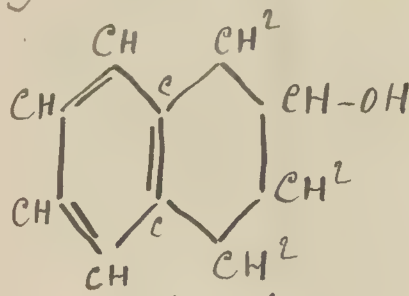


Bamberger et Althausse (1)

le naphtol β donne deux dérivés le tetrahydronaphtol β aromatique et le tetrahydronaphtol β alicyclique dans lequel l'hydrogène s'est porté sur la partie du noyau où se trouvait l'oxhydrile et lui a fait perdre ses fonctions aromatiques.



aromatique



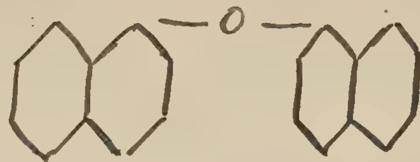
alicyclique

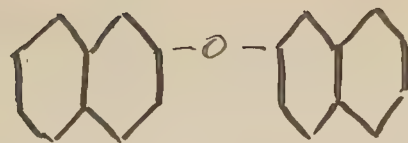
Bamberger et Lodter (2)

Sous l'influence de la chaleur et des deshydratants les deux naphtols donnent des produits isomères mais dans des conditions un peu différentes.

Chauffés à 200°, au dessous par conséquent de leur point d'ébullition, en présence d'acide sulfurique ou de chlorure de zinc ou d'un courant de gaz chlorhydrique ils donnent les éthers naphtyliques correspondants.

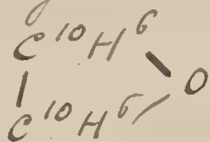
(1) Berichte. 21. p. 1893
(2) id 23 p. 205 et 885





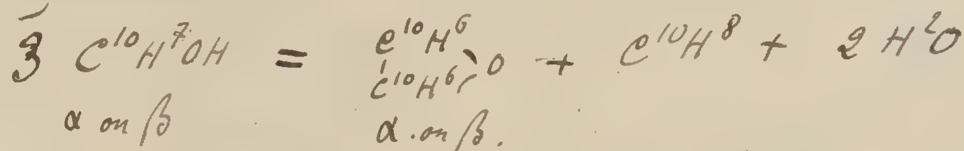
ether naphtylique α β.

De plus dans ces conditions le naphtol α donne aussi l'oxyde de dinaphtylène α :



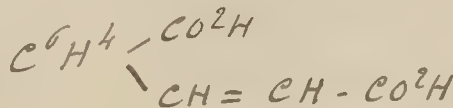
Pour obtenir ce corps avec le naphtol β il faut porter à l'ébullition, ou agir en présence d'anhydride phosphorique.

Dans les deux cas il se forme en même temps de la naphtaline.

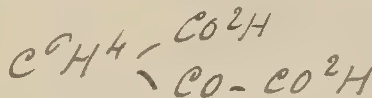


Merz et Weith (1)

Oxydés par le permanganate de potasse en solution alcaline ils donnent l'acide carbocinnamique

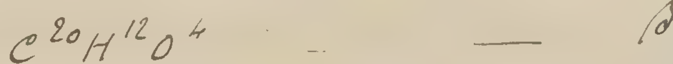


qui s'oxyde à son tour pour donner l'acide phenylglyoxycarbonique



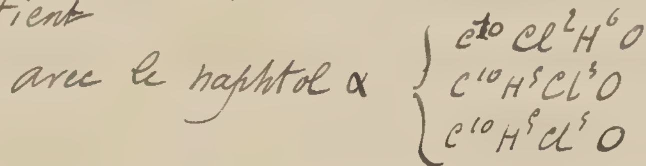
Il se forme en outre d'autres acides mal étudiés





Ehrlich et Benedikt

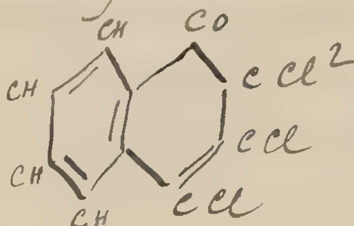
Lorsqu'on fait passer un courant de chlore dans une solution acétique de naphtol on obtient



(1) Berichte 14 p. 187 u. 202

avec le naphtol β $\begin{cases} C^{10}H^{6}Cl^{2}O \\ C^{10}H^{6}Cl^{4}O \end{cases}$.

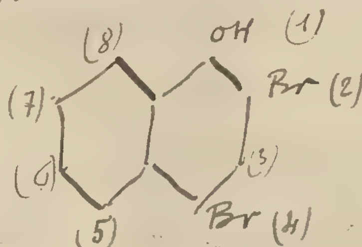
Zincke (1) a obtenu en outre avec le naphtol α dans ces conditions le chlorure de dichloro-α-naphtoquinone.



le naphtol β parait donner un composé analogue mais qui n'a pu être caractérisé.

Le chlorure de chaux donne avec le naphtol α une coloration violette intense, avec le β une faible coloration jaune.

Le Brome donne avec le naphtol α en solution acétique le dibromonaphtol α. (2)(4).



avec le naphtol β dans les mêmes conditions on obtient d'abord un dérivé monobromé $C^{10}H^{7}BrO$ et en présence d'un excès de brome un dérivé tetrabromé $C^{10}H^{4}Br^{4}O$

Smith (2)

En présence d'aluminium le brome réagit à froid sur les naphtols pour donner des dérivés pentabromés

$C^{10}H^{3}Br^{5}O$ α et β

et même en présence d'un grand excès de brome les dérivés hexabromés

$C^{10}H^{2}Br^{6}O$ α et β.

Blumlein (3)

Meldola (4) a obtenu par l'action de l'iode sur le naphtol β un dérivé monoiodé qui est d'ailleurs assez mal connu.

Les naphtols peuvent donner avec l'iode en solution dans l'iodure de potassium, des aristols qui sont d'ailleurs peu employés.

(1) Berichte 20. p. 2058. (3) Berichte 17. p. 2486
(2) id 12 p. 680 (4) Chem. Society. 47. p. 521

L'acide sulfurique en réagissant sur les naphtols peut donner 3 sortes de produits suivant les conditions de la réaction.

1° Produits de deshydratation
2° Ether sulfurique
3° Derivés sulfonés.

1°. Les produits de deshydratations sont l'ether naphtylique et l'oxyde de dinaphylène dont nous avons déjà parlé, ils se produisent par l'action de l'acide sulfurique étendu, à 200°.

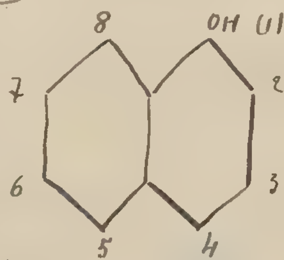
2° En traitant à froid le naphtol β par 2 parties d'acide sulfurique on obtient l'ether sulfurique du naphtol β.

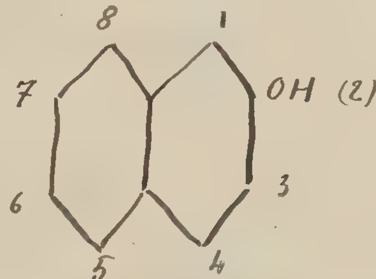

$C^{10}H^{7}-O-SO^{3}H$

Cette reaction rapproche le naphtol β des alcools. On n'a pu obtenir jusqu'ici l'ether sulfurique de l'α naphtol. ~~qui d'ailleurs~~

3° Les derivés sulfonés des naphtols sont de beaucoup plus importants. Ils sont d'ailleurs employés dans l'industrie des matières colorantes.

On connaît des derivés mono, di, et tri sulfonés des naphtols α et β. et dans chacune de ces classes il y a de nombreux isomères. On peut s'en rendre compte facilement en considerant les formules des naphtols.

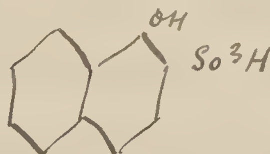




La theorie prevoit pour chaque naphtol
7 derivés mono sulfonés
21 — disulfonés
35 — trisulfonés

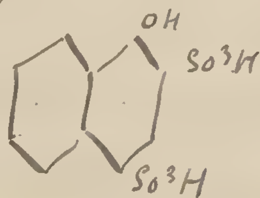
La plupart de ces dérivés sont connus cependant tous ne sont pas préparés directement ~~en partant~~ par l'action de l'acide sulfurique sur les naphtols surtout pour le naphtol α.

~~Ainsi~~ L'acide sulfurique chauffé à 60°.70° avec le naphtol α donne le dérivé monosulfoné 1.2

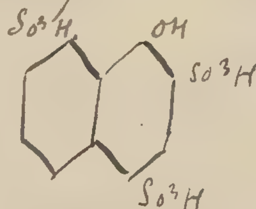


Schoeffer

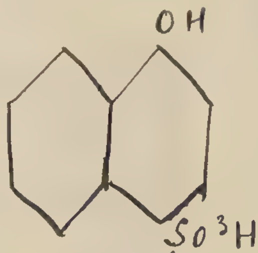
A plus haute température et en présence d'un excès d'acide sulfurique on obtient successivement le dérivé disulfoné 1.2.4



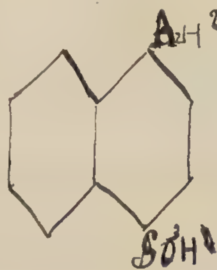
et le dérivé trisulfoné 1.2.4.8

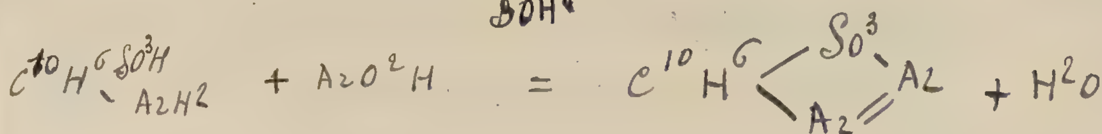


Chose remarquable ces trois acides sont peu employés dans l'industrie des couleurs, mais il n'en est pas de même des autres dérivés sulfonés du naphtol α. On les prépare par diazotation des amines correspondantes obtenues en partant de la naphtaline. C'est ainsi qu'on prépare l'acide



par diazotation de l'acide amido naphtalène sulfonique

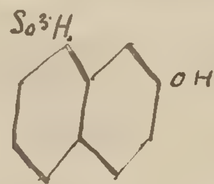




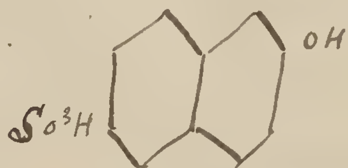


L'acide sulfurique donne directement avec le naphtol β un plus grand nombre de derivés.

A basse temperature 50°·60° on obtient l'acide 2.8. aussi nommé acide crocéïque

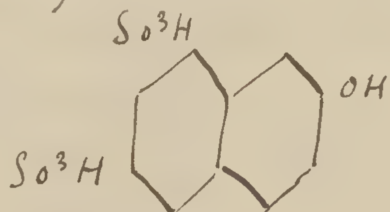


A plus haute temperature on obtient l'acide 2.6. acide de Schæffer



Chacun de ces acides chauffé avec de l'acide sulfurique donne un derivé disulfoné.

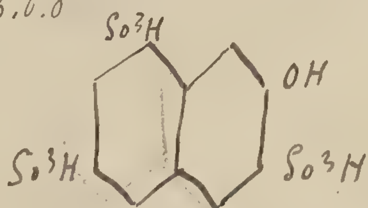
l'acide crocéïque donne l'acide 2.6.8



l'acide de Schæffer donne l'acide 2.3.6

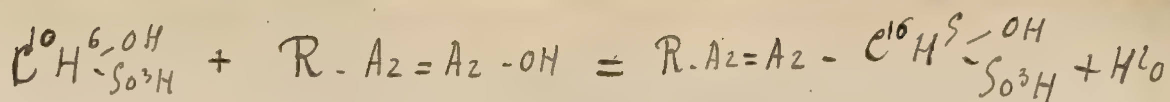


Enfin ces deux derniers acides chauffés à leur tour avec de l'acide sulfurique donnent le même derivé trisulfoné 2.3.6.8



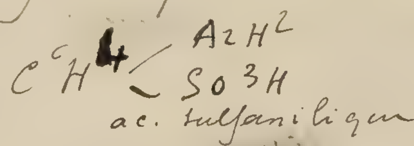
Les autres derivés sulfonés se preparent par diazotation des amines correspondantes.

~~Ces~~ Ces derivés sulfonés possedent pour la plupart la proprieté de se combiner avec les diazoïques pour donner des matières colorantes.

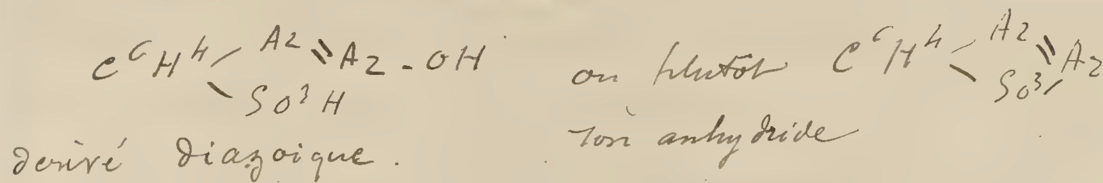


$$C^{10}H^6{-OH \atop -SO^3H} + R.Az=Az.OH = R.Az=Az-C^{10}H^5{-OH \atop -SO^3H} + H^2O$$

Le diazoique le plus employé est le diazoique de l'acide sulfanilique



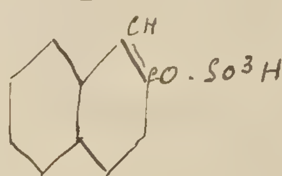
$$C^6H^4{<AzH^2 \atop <SO^3H}$$
ac. sulfanilique

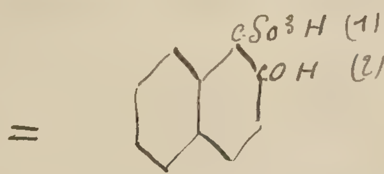


$$C^6H^4{<Az=Az-OH \atop <SO^3H}$$ ou plutôt $$C^6H^4{<Az=Az \atop <SO^3}$$

derivé diazoique. son anhydride

Nous avons vu que l'acide sulfurique reagissant à froid sur le naphtol β donnait l'ether sulfurique. ~~Or~~ Ce corps est très instable sous l'influence de la chaleur il se transforme en son isomère l'acide β naphtol sulfonique 1

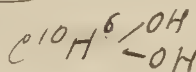




Armstrong (1)

Or le sel de chaux de cet ~~dernier~~ ~~corps~~ ether sulfurique est precisement l'asaprol ou l'abrastol.

Tous ces derivés sulfoniques fondus avec de la soude ou de la potasse donnent des oxynaphtols



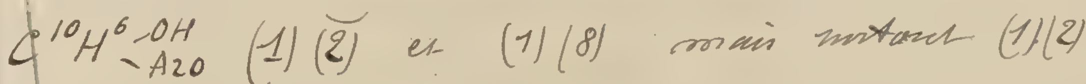
$$C^{10}H^6{<OH \atop <OH}$$

dont l'un a été introduit en therapeutique sous le nom tout afait impropre d'hydronaphtol.

Les derivés nitrosés et nitrés des naphtols sont très importants dans l'industrie, on ne prepare ces derniers pas cependant en partant du naphtol mais au moyen de la naphtaline. ~~Il faut faire exception cependant pour les~~

Les derivés nitrosés se preparent en faisant agir l'acide azoteux sur les naphtols.

Avec le naphtol α, on obtient 2 isomères



$C^{10}H^6{-OH \atop -AzO}$ (1) (2) et (1) (8) mais ~~surtout~~ (1)(2)

On les separe facilement en les faisant cristalliser

(1) Berichte. 15. 204.

dans la benzine le dérivé (1)(2) étant moins soluble cristallise le premier.

Il donne des sels métalliques colorés. Les sels alcalins sont solubles dans l'eau mais insolubles dans un excès d'alcali.

Le sel de soude est rouge brun, le sel de ~~pta~~ potasse est vert et les cristaux possèdent un reflet métallique.

Ces deux nitroso-α-naphtols oxydés par le ferrocyanure donnent deux nitro-α-naphtols isomériques (1)(2) et (1)(8)

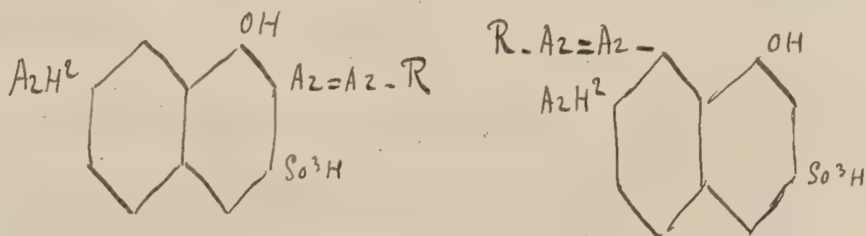
Tandis que l'acide azotique les transforme l'un et l'autre en dinitro-α-naphtol - (1)(4).(8) connu encore sous le nom de Jaune de Martius.

Le naphtol β traité par l'acide azoteux, ou son dérivé iodé traité par le sulfate de nitrosyle donne le nitroso β-naphtol (1).(2) qui donne aussi des sels métalliques colorés pour la plupart en vert, du moins les sels alcalins et alcalino-terreux.

Les dérivés nitrés des naphtols se préparent en général en partant des dérivés sulfonés de la naphtaline qu'on nitre et qu'on fond ensuite avec la soude.

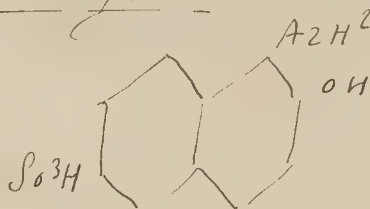
Ces nitronaphtols traités par l'hydrogène naissant donnent les amido-naphtols, dont l'importance est considérable dans l'industrie des matières colorantes.

Ces derniers corps présentent un intérêt particulier suivant qu'on les copule avec les diazoïques en solution acide ou en solution alcaline le groupe diazo est orienté par AzH^2 ou par OH. C'est ainsi qu'on peut obtenir à volonté



La fonction amine qui reste peut à son tour être diazotée soit en nature soit sur le tissu et donner naissance à de nouvelles matières colorantes

Parmi les amido naphtols sulfonés il faut citer l'acide 1.2.6. qui a été employé pour la première fois en photographie comme révélateur par M. Andresen, et qui est connu sous le nom d'iconogène :

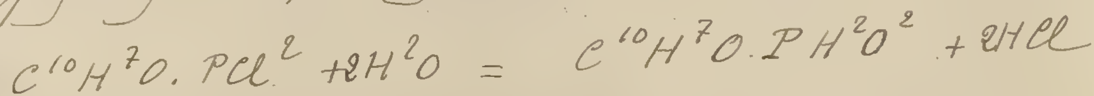


Les naphtols α et β se conduisent de la même façon vis à vis des chlorures de phosphore et de l'oxychlorure.

Le trichlorure donne le corps


$$C^{10}H^7O.PCl^2 \quad \alpha \text{ et } \beta.$$

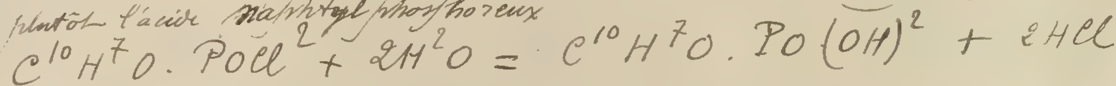
qui au contact de l'eau donne l'ether hypophosphoreux. ou plutot l'acide naphtyl hypophosphoreux


$$C^{10}H^7O.PCl^2 + 2H^2O = C^{10}H^7O.PH^2O^2 + 2HCl$$

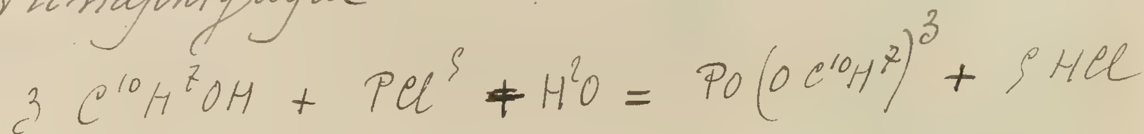
L'oxychlorure chauffé avec le naphtol α ou β donne


$$C^{10}H^7O-POCl^2 \quad \alpha \text{ et } \beta$$

qui au contact de l'eau donne l'ether phosphoreux ou plutot l'acide naphtyl phosphoreux


$$C^{10}H^7O.POCl^2 + 2H^2O = C^{10}H^7O.PO(OH)^2 + 2HCl$$

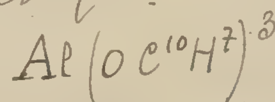
Le pentachlorure donne le phosphate trinaphtylique


$$3\,C^{10}H^7OH + PCl^5 + H^2O = PO(OC^{10}H^7)^3 + 5HCl$$

Kunz (1)
Schaeller (2)

Les naphtols sont solubles dans les alcalis en donnant des naphtolates mais ils ne sont point solubles dans les carbonates alcalins.

L'aluminium se combine assez facilement aux naphtols pour donner les naphtolates d'alumine α et β.


$$Al(OC^{10}H^7)^3$$

Ces corps soumis à la distillation sèche se decomposent en alumine, naphtaline et

(1) B. 27.2562
(2) Annalen 152. p. 289

naphtol et ether naphtylique $\begin{matrix}C^{10}H^7 \\ C^{10}H^7\end{matrix}>O$

Gladstone et Tribe (1)

Nous avons dit que les naphtols étaient susceptibles de donner des ethers oxydes directement avec les alcools ce qui les differenciait des phénols. Cette reaction va ~~bien~~ surtout avec le naphtol β.

Il suffit de chauffer en tube scellé du naphtol α ou β avec de l'acide chlorhydrique à 150°, ou de l'acide sulfurique à 140° ~~pour~~ et l'alcool methylique ou ethylique pour obtenir l'ether correspondant.



$C^{10}H^7-O-CH^3$ ou $C^{10}H^7-O-C^2H^5$

En presence de l'acide acétique les naphtols se conduisent comme des alcools en donnant l'ether acétique.

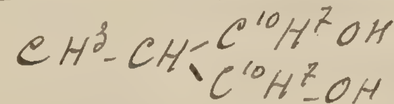
Ainsi le naphtol α chauffé avec de l'acide acetique donne l'ether acétique en même temps qu'un derivé monosulfoné.

Avec le naphtol β il n'est même pas besoin d'employer l'acide sulfurique il donne directement l'ether acetique à 240° en tube scellé.

Græbe (2)

En présence des aldehydes le naphtol α se conduit comme un phenol tandis que le naphtol β donne des acetals à la manière des alcools.

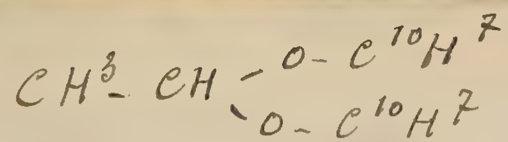
Avec l'aldehyde ethylique le naphtol α donne l'ethylidène-di-naphtol dans lequel la fonction phenol est conservée



$CH^3-CH<\begin{matrix}C^{10}H^7OH \\ C^{10}H^7-OH\end{matrix}$ Claus et Trainer (3)

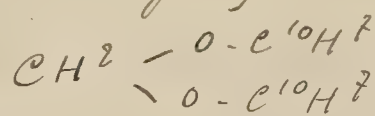
tandis que le naphtol β donne l'acetal dinaphtylique

(1). Journ. of Chemical-Soc. 41. p. 16.
(2) Annalen 209. p 150 (3). Berichte 19. p 3010



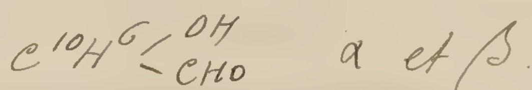
$$CH^3-CH\begin{matrix}-O-C^{10}H^7\\-O-C^{10}H^7\end{matrix}$$

Le naphtol β se combine de même à l'aldehyde methylique en donnant un acetal



$$CH^2\begin{matrix}-O-C^{10}H^7\\-O-C^{10}H^7\end{matrix}$$

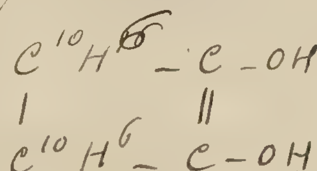
Le chloroforme reagit sur les naphtols α et β en presence de la soude en donnant l'aldehyde



$$C^{10}H^6\begin{matrix}-OH\\-CHO\end{matrix}\quad \alpha \text{ et } \beta.$$

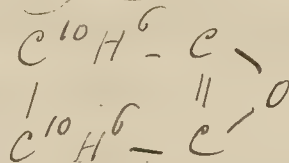
comme la plupart des phenols.

Dans cette reaction il se forme du moins avec le naphtol β un glycol tertiaire $C^{22}H^{14}O^2$ auquel Rousseau (1) qui l'a decouvert donne pour formule



$$\begin{matrix}C^{10}H^6-C-OH\\ | \quad\quad \| \\ C^{10}H^6-C-OH\end{matrix}$$

en même temps que l'ether de ce glycol

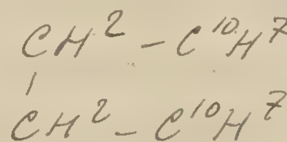


$$\begin{matrix}C^{10}H^6-C\\ | \quad\quad \| \\ C^{10}H^6-C\end{matrix}\!>O$$

Au debut de cette reaction la liqueur donne une magnifique coloration bleu de Prusse caracteristique du naphtol β, et verte dans le cas du naphtol α.

Les ethers halogenés des alcools et les chlorures d'acides reagissent sur les naphtols sodés en donnant les ethers correspondants.

Ainsi le bromure d'ethylene donne l'ether dinaphtylethylenique



$$\begin{matrix}CH^2-C^{10}H^7\\ | \\ CH^2-C^{10}H^7\end{matrix}$$

Le chlorure de benzoïle donne l'ether

(1) C.R. 95 p 39 et 232.

benzoïque β, employé en thérapeutique sous le nom de benzonaphtol.

Maïkopar (1)

Un certain nombre de réactions colorées permettent de distinguer le naphtol α du naphtol β.

Les naphtols donnent avec le perchlorure de fer un précipité

de dinaphtol α en flocons violets dans le cas de l'α
de — β. verts — β

Le chloroforme chauffé avec de la potasse et une trace de

naphtol α. se colore en vert bleuâtre
— β —— bleu de Prusse intense

Quelques gouttes d'azotate acide de mercure ajoutées à une solution alcoolique de naphtol additionnée de 1 vol d'acide azotique. donne une coloration

jaune orangé avec α
rouge cerise — β.

Les hypochlorites et les hypobromites alcalins donnent une coloration

violette intense avec α
jaune faible — β.

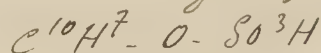
Le supplément du Codex indique la réaction suivante pour le naphtol α et que ne donne pas le naphtol β.

Quand on mélange 1 cc d'eau sucrée avec 2 gouttes d'un soluté alcoolique à 20 % de naphtol α le liquide se trouble par précipitation partielle du naphtol. En additionnant ce mélange trouble d'une ou deux fois son volume d'acide sulfurique concentré et en agitant il se produit une coloration violette et par addition d'eau un précipité violet.

(1) Soc. Chim. 13. p. 175

D'après Lesnik et Nencki (1) les naphtols introduits dans l'organisme sont éliminés par l'urine à l'état d'acides naphtol glycuroniques

et d'éthers naphtols-sulfuriques.



$C^{10}H^{7}-O-SO^{3}H$

Les éthers glycuroniques peuvent être extraits facilement des urines en mettant à profit l'insolubilité dans l'eau de leurs sels de plomb.

A cet effet l'urine est additionnée d'acétate de plomb en léger excès, le précipité lavé à l'eau froide, séché à l'air, est trituré avec de l'acide chlorhydrique. La bouillie ainsi obtenue est épuisée par l'éther, celui ci abandonne par évaporation un résidu sirupeux qui additionné de quelques gouttes d'eau se prend en masse dans le cas du naphtol β et cristallise plus difficilement dans le cas du naphtol α.

Ces éthers sont peu solubles dans l'eau froide mais assez solubles dans l'eau chaude.

Traités à l'ébullition par l'acide chlorhydrique étendu ils se saponifient.

Pour rechercher les naphtols dans l'urine on peut opérer encore de la manière suivante. On acidule par l'acide chlorhydrique, on agite avec de l'éther, on évapore; le résidu repris par l'eau est décoloré par le noir animal évaporé de nouveau et dissous dans le chloroforme. on ajoute de la potasse et on chauffe on a ainsi une coloration bleue avec le β et verte avec α.

Lustgarten (2)

Messinger et Vortmann (3) ont proposé en 1890 un dosage des naphtols, basé sur la facilité

(1) Berichte 19. 1534
(2) Monats: f. Chemie - 3. p. 715
(3) Berichte. 23. p. 2753

avec laquelle ils donnent des aristols. Leur procédé consistait à dissoudre le naphtol dans un excès de soude caustique et à ajouter dans cette solution (chauffée à 60°) un excès connu d'iode en solution dans l'iodure de potassium. Il se forme un précipité rouge, après refroidissement on acidule par l'acide sulfurique on étend la liqueur à un volume connu et on en filtre une partie dans laquelle on dose l'excès d'iode.

On peut connaître ainsi la quantité d'iode combinée et cette quantité multipliée par ~~0,123518~~ = ~~1 mol phen~~ 0.18132 donne la quantité de naphtol contenu dans la liqueur.

Küster (1) prétend que cette méthode n'est pas exacte, que les résultats dépendent de la concentration de la soude et des liqueurs.

Il propose une autre méthode basée sur la précipitation des naphtols par l'acide picrique à chaud. Voici son procédé (2):

On chauffe au bain marie le naphtol avec une solution aqueuse saturée d'acide picrique. Il se forme un précipité, on laisse refroidir et dans la liqueur on dose l'acide picrique au moyen d'eau de baryte en présence de phtaléine ou de tournesol.

Dans le cas du naphtol β il faut faire une correction due à la solubilité partielle de la combinaison d'acide picrique et de naphtol qui correspond pour 100^{cc} de liquide à 0,0075 de naphtol β.

A la suite il publie quelques analyses qui sont en effet très satisfaisantes.



(1) Berichte 27. 1905
(2) id 27. 1104.

Aristols



Aristols.



Bien que ce nom n'ait aucune signification chimique, nous l'employons néanmoins pour désigner toute une classe de corps dont le thymol biiodé qu'on a appelé aristol est le type.

Il est assez difficile de donner une définition exacte des aristols. Ce sont en effet des corps dont la constitution est assez mal connue.

Néanmoins on peut dire que ce sont des dérivés iodés des phénols dans lesquels l'iode est faiblement combiné, si bien qu'ils se décomposent facilement même à la température ordinaire sous l'influence des plus faibles agents chimiques. Ce sont si l'on veut des réservoirs d'iode qui l'abandonnent facilement à l'état naissant.

Cette définition présente l'avantage de ne rien présager sur la constitution de ces corps ; car si on connait la constitution du thymol biiodé il n'en est pas de même de celle des autres aristols.

Quoi qu'il en soit ces corps peuvent tous se préparer par les mêmes méthodes, que d'ailleurs nous allons décrire avant d'aborder l'étude de chacun d'eux ~~ces corps~~.

Le plus ancien procédé est dû à Messinger et Wortmann (1). C'est du reste à ces chimistes qu'on doit la découverte des aristols. Ils ont préparé dès 1889 les aristols du thymol du phénol, des crésylols, de la résorcine et des naphtols. Parmi ces produits quelques uns

(1) Berichte 22. p. 2312 année 1889

ont été découverts une seconde fois par d'autres chimistes qui avaient probablement négligé de faire la bibliographie du sujet.

Le procédé primitif a aussi subi maintes modifications plus ou moins heureuses et a été baptisé à chaque fois du nom de son auteur.

Le procédé de Messinger et Wortmann consiste donc à traiter les phénols par l'iode en présence d'un excès d'alcali.

Tel est le principe, les procédés diffèrent suivant la manière dont on introduit l'iode dans le phénol sodé.

On peut et c'est le procédé primitif introduire l'iode en solution dans l'iodure de potassium.

On peut encore l'ajouter à l'état pulvérisé à la solution alcaline.

Un autre procédé ajoute au phénol sodé de l'iodure de potassium, et met l'iode en liberté par un hypochlorite.

Enfin un procédé industriel consiste à ~~fai~~ électrolyser une solution d'iodure de potassium en présence de phénol sodé.

Nous allons à propos de l'aristol revenir sur chacun de ces procédés.

Puis nous passerons en revue les divers aristols connus :

Aristol du thymol
du phénol
des crésylols
de l'isobutyl ortho crésylol
des naphtols α et β.
de la résorcine
du Carvacrol
de l'acide salicylique

Thymol biiodé -



Aristol - Di-thymol-biiodé

$C^{20}H^{24}O^2I^2$

C'est de tous les aristol le plus et peut-être le seul employé.

On le prépare par toutes les methodes dont nous avons indiqué les principes et sur les details desquelles nous allons insister.

Préparation. Procédé Messinger et Wortmann, modifié par Quinquaud et Fournioux, adopté par le supplément du Codex.

Iode	60 gr
Iodure de potassium	80 gr
Thymol	15 gr
Soude caustique liquide	52 gr
Eau distillée	q.s.

On triture dans un mortier l'iode et l'iodure de potassium avec de l'eau de façon à obtenir 300cc de solution.

D'autre part on dissout le thymol dans la lessive de soude et q.s. d'eau pour obtenir 300cc.

On mélange les deux solutions, l'aristol se précipite sous forme d'une poudre rougeâtre que l'on recueille sur un linge serré; on la lave avec 10 à 15 fois son poids d'eau distillée et on la fait secher à l'etuve à 40° à 50°.

La quantité d'eau indiquée par le codex n'est pas suffisante pour éliminer tout l'iodure que retient assez energiquement le produit. Si on veut avoir un produit exempt d'iodure il faut employer au moins deux fois plus d'eau et ne cesser les lavages que lorsque les eaux ne precipitent

plus par l'azotate d'argent.

~~Valby~~ De plus une légère élévation de température 25 à 30° favorise la précipitation de l'aristol.

Valby a proposé de dissoudre le thymol dans la soude étendue (100 gr de ~~[illegible]~~ soude de p 1000) et d'y ajouter de l'iode finement pulvérisé jusqu'à cessation de précipité et coloration de la liqueur surnageante.

Ce procédé ne présente aucun avantage sur le précédent.

Dans ces procédés la quantité d'iode fixée par le thymol est faible par rapport à la quantité employée. Cet iode il est vrai n'est pas perdu puisqu'on le retrouve dans les eaux de lavage, à l'état d'iodure.

Boulé (1) le premier a proposé en 1890 un procedé qui evite cet inconvenient. Il a été réédité en 1891 par Beringer.

Il consiste a dissoudre dans 50^cc^ d'eau

Thymol	5 gr
Soude caustique	5 gr
Iodure de potassium	5.80

et dans cette solution on verse 250^cc^ d'une solution d'hypochlorite de soude à 10 volumes.

L'hypochlorite décompose l'iodure, met ~~en~~ liberté l'iode qui se fixe totalement sur le thymol.

Enfin la société Schering a pris un brevet pour la fabrication de l'aristol par voie electrolytique. Il consiste à electrolyser une solution de thymol iodé ~~dans l'alcool ou~~ et d'iodure de potassium. L'iode se fixe sur le thymol, et la potasse formée active la précipitation de l'aristol.

(1) Journ. de Ch. et de Ch. 24. p. 258.

Propriétés. Quel que soit le procédé employé on obtient un produit à peu près toujours identique.

C'est une poudre amorphe, de couleur chamois clair, inodore, insipide.

Insoluble dans l'eau, l'alcool, la glycerine et les alcalis (à froid)

Il est soluble dans le chloroforme et les huiles grasses.

Il fond à 110° en se décomposant.

C'est un corps essentiellement instable.

Sous l'influence de la lumière il perd de l'iode

Chauffé avec les alcalis étendus, les hyposulfites l'eau même seule à l'ebullition il se décompose en donnant divers produits mal etudiés mais qui paraissent être des derivés-iodés du thymol par substitution dans le noyau.

On admet en effet que dans le thymol l'iode n'est pas fixé sur un atome de carbone du noyau ~~ou~~ d'une chaine latérale, mais tient la place de l'hydrogène de la fonction phenolique. ~~Pour~~ Ce qui expliquerait la facilité avec laquelle ce corps se decompose.

Pour fixer la position de l'iode on s'appuie sur ce fait que les éthers phenoliques ne donnent pas d'aristols et aussi sur ce que ces derniers ne se forment qu'en partant des phénates alcalins.

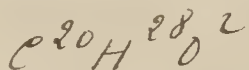
La réaction serait donc exprimée par l'equation suivante :



$$R-O-Na + I^2 = R.O.I + NaI$$

Dans le cas du thymol ce n'est pas ~~la réaction~~ la seule reaction qui se passe.

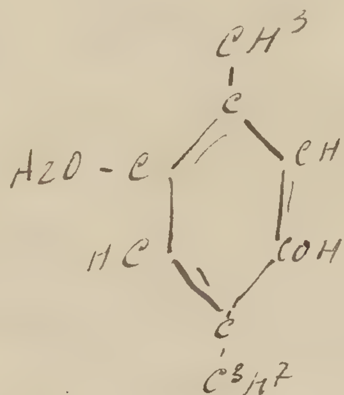
En effet si on traite l'aristol par l'hydrogène naissant obtenu par l'action du zinc sur la potasse alcoolique on obtient non pas du thymol mais du dithymol.



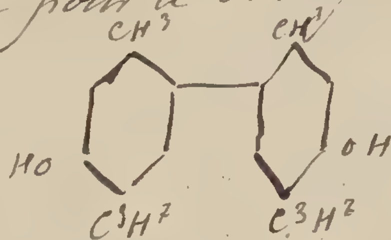
Ce qui conduit à ~~admettre dans~~ considérer l'aristol comme un dérivé du ~~di~~thymol.

Quelle est maintenant la constitution du dithymol ?

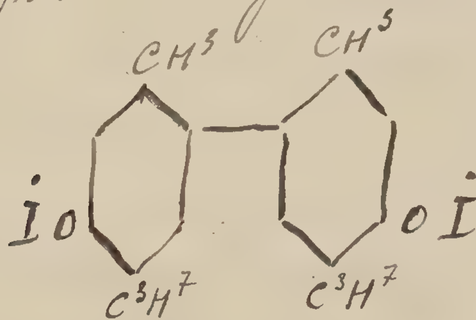
Si on le traite par l'acide nitreux on n'obtient pas de dérivé nitrosé. Or le thymol donne un dérivé nitrosé en para par rapport à la fonction phénol



Puisque le dithymol ne peut fixer le groupe AzO c'est donc qu'à cette place se trouve la liaison des deux noyaux et on admet pour le dithymol la formule



et par suite pour l'aristol



Nous avons vu que l'aristol était un corps très instable. C'est un caractère qui permet de

le reconnaître. Chauffé à sec dans un tube à essai il se décompose en émettant des vapeurs violettes d'iode.

Agité avec de l'eau il ne doit pas lui communiquer de réaction alcaline. (alcali libre)

Agité avec une solution d'iodure de potassium cette dernière ne doit pas bleuir par addition d'empois d'amidon. (présence de l'iode libre)

La solution alcoolique ne doit pas se colorer par l'addition de perchlorure de fer. (thymol ou iodure)

L'aristol doit se dissoudre complètement dans l'éther. Le produit du commerce laisse quelquefois un résidu très faible il est vrai (1 mgr au plus pour 3 gr) et ce résidu doit être volatil sans résidu.

On peut en une seule opération réunir ces divers essais.

On agite l'aristol dans un tube à essais avec de l'eau. La solution décantée, ~~est~~ on examine sa réaction (qui doit être neutre), on ajoute alors un peu de sulfure de carbone et on agite; celui ci ne doit point se colorer; on ajoute alors quelques gouttes de perchlorure de fer on agite si le ~~sb~~ sulfure de carbone se colore c'est que l'aristol contient un iodure) si la solution aqueuse reste colorée c'est qu'il y a du thymol.

L'aristol doit contenir 46.18% d'iode. On peut le doser facilement par le procédé de Denigès (1) qui consiste à évaporer dans un creuset un mélange de 0gr125 d'aristol, 10cc de potasse alcoolique à 10% et 0gr50 d'azotate de potasse, et à calciner ensuite.

On dissout le résidu dans un peu d'eau on ajoute 1cc de bisulfite et 2cc d'acide chlorhydrique

(1) Journ. de Ph. et de Ch. 1. p. 354 (1895)

pour réduire l'iodate qui a pu se former. On alcalinise par 15cc d'ammoniaque et ~~on complète le volume de 100cc~~ introduit le mélange dans un ballon jaugé de 100 cc.

On ajoute alors 10cc de nitrate d'argent décime et on complète les 100cc.

Après agitation, on filtre on prélève un volume connu (80cc qui représentent dans ce cas 1 gr. d'aristol) et on dose l'excès d'argent.

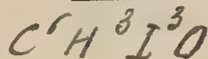
Pour cela on ajoute à ces 80cc, 8cc d'une solution de cyanure de potassium, ~~juste~~ équivalant volume à volume à la solution argentique, puis 10 gouttes d'une solution d'iodure de potassium à 20/10 %. Enfin on verse goutte à goutte à l'aide d'une burette graduée de la solution décime d'argent jusqu'à louche persistant.

Le nombre de centimètres cubes employés correspond évidemment à ceux qui ont disparu. On connaît ainsi la quantité d'iode contenue dans 1 gr. d'aristol.

On peut plus simplement ~~doser l'excès de l'argent sulfocya au moyen d'une~~ opérer de la manière suivante. Après la calcination on reprend le résidu par le bisulfite de soude ~~aiguisé~~ additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique, on dilue la liqueur, on l'introduit dans un ballon jaugé de 100cc, on ajoute 10cc de nitrate d'argent et on complète le volume à 100cc.

Après agitation, on filtre on prélève 80 cc qui correspond dans ce cas à un gramme d'aristol et on dose dans cette liqueur l'excès d'argent au moyen d'une solution de sulfocyanate d'ammoniaque après avoir dilué la liqueur à 250cc environ et en se servant comme indicateur de l'alun de fer qui se colore en rouge lorsqu'on ajoute le moindre excès d~~e~~ sulfocyanate. Connaissant l'excès d'argent un simple calcul donne la quantité d'iode contenue dans l'aristol.

Aristol du phénol.



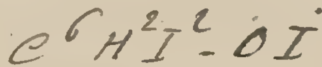
Il a été obtenu pour la première fois par Messinger et Vortmann.

C'est une poudre rouge violacée, complètement inodore, insoluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool et surtout dans l'ether.

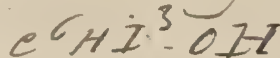
Il fond à 157° en se décomposant.

Par distillation dans un courant de vapeur d'eau il perd de l'iode et donne un corps cristallisé fondant à 138. 140 le diiodophenol. $C^6H^4I^2O$.

Il semble donc que l'atome d'iode qui s'en va etait fixé sur la fonction phenolique. La formule serait donc



Si on le fait bouillir avec de la potasse aqueuse il se transforme en triiodophenol



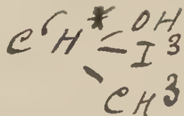
Traité par l'hydrogène naissant (amalgame de sodium ou zinc et potasse alcoolique) il regénère le phénol.

Aristols des crésylols.

Messinger et Vortmann ont préparé les trois aristols correspondant aux trois crésylols.

L'ortho donne un derivé triiodé
Le meta — triiodé
Le para — un melange de derivé triiodé
— — triiodé.

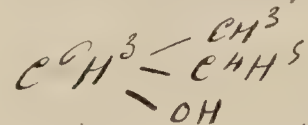
Il ne faut pas confondre l'aristol du meta crésylol avec un corps isomère qui est employé en pharmacie sous le nom de losophane et qui est le metacrésylol triiodé, corps cristallisé très bien défini



Aristol de l'isobutylorthocrésylol.

Europhène.

Ce corps a été preparé par Goldmann, au moyen, non pas de l'ether isobutylique du crésylol, mais de l'isobutyl orthocresylol.



$$C^6H^3 \begin{matrix} \diagup CH^3 \\ - C^4H^5 \\ \diagdown OH \end{matrix}$$

Ce dernier corps se prepare par la methode de Goldschmidt en faisant agir à temperature elevée (280°-300°) l'alcool isobutylique sur l'orthocrésylol en présence de chlorure de zinc.

Cet isobutylorthocresylol dissous dans un excès d'alcali et additionné d'iode en solution dans l'iodure de potassium donne un precipité, auquel on donne le nom d'europhène.

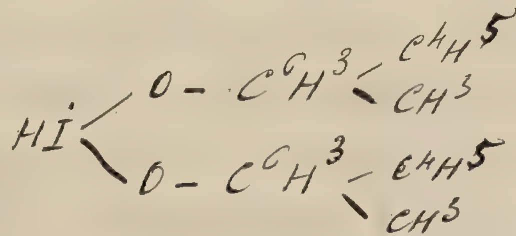
C'est un corps amorphe de couleur jaune d'une legère odeur de safran qui disparait lorsqu'on le dissout dans l'alcool où il est très soluble, le chloroforme ou les huiles.

Vers 70° il commence à se ramollir mais ne fond qu'à 110° en se décomposant.

C'est un corps très instable, En solution alcoolique, ou etherée il se decompose sous l'influence de la lumière solaire.

Dissous dans les graisses il se decompose egalement. La vaseline seule est le seul vehicule qui ne le decompose pas

Goldmann lui donne une formule assez bizarre



$$HI \begin{matrix} \diagup O - C^6H^3 \begin{matrix} C^4H^5 \\ CH^3 \end{matrix} \\ \diagdown O - C^6H^3 \begin{matrix} C^4H^5 \\ CH^3 \end{matrix} \end{matrix}$$

C'est peut être s'avancer un peu que de donner une formule de constitution à un corps aussi instable et qui ne paraît pas avoir été preparé à l'etat pur.

Aristols des Naphtols.

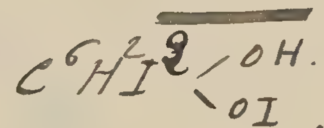
Nous ne faisons que signaler les aristols des naphtols α et β découverts par Messinger et Vortmann en 1889.

L'α est une poudre violet foncé

Le β est jaune verdâtre, fond vers 100° en se décomposant. Il renferme un peu plus d'iode que d'après la formule $C^{10}H^7IO$.

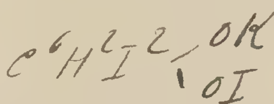
Il a été découvert une seconde fois en 1891 par M. Braille pharmacien à Paris.

Aristol de la résorcine.



$$C^6H^2I^2\begin{array}{l}\diagup OH\\ \diagdown OI\end{array}$$

Lorsqu'on fait agir l'iode sur la résorcine en solution alcaline on obtient un précipité ~~brun~~ rouge violet qui paraît formé par le corps



$$C^6H^2I^2\begin{array}{l}\diagup OK\\ \diagdown OI\end{array}$$

lequel lavé à l'acide chlorhydrique étendu change de couleur, devient brun chocolat ~~en~~ perdant son atome de potassium et donnant l'aristol de la résorcine.

Ce dernier corps fond à 125°, en se décomposant.

Messinger et Vortmann.

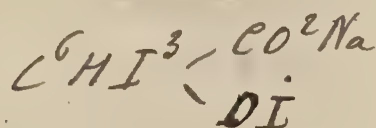
Aristol du Carvacrol.

Ce corps dont la formule n'a pas été établie est aussi connu sous le nom d'iodure de carvacrol.

C'est une poudre jaune insoluble dans l'eau difficilement soluble dans l'alcool, soluble dans l'éther, la ligroïne, le chloroforme et les huiles.

Il se ramollit à 50°, fond à 90° et se décompose.

Aristol de l'acide Salicylique.


$C^6HI^3 \langle {}^{CO^2Na}_{OI}$

Ce corps a été encore préparé par Messinger et Vortmann.

Il se présente sous forme d'une poudre d'un beau rouge qui garde sa couleur quand on le chauffe jusqu'à 110°. Au dessus il brunit, puis il fond à 235° en se décomposant.

Ethers phénoliques –





Ethers phénoliques.

Si les phénols possèdent, pour la plupart, des propriétés antiseptiques très marquées, ils ont en général le grave inconvénient d'être caustiques et irritants, si bien que leur emploi s'est limité à de rares exceptions près à l'usage externe.

Cependant il est des cas, où les phénols pris à l'intérieur peuvent rendre de grands services, mais à la condition d'arriver jusque dans l'intestin sans avoir irriter les parois du tube digestif. Il s'agit donc d'introduire les phénols sous une forme telle qu'ils soient insolubles dans les acides, et par suite dans le suc gastrique, mais solubles dans les alcalis, ou tout au moins dans le suc pancréatique. Précisément les ethers phénoliques possèdent pour la plupart cette propriété.

En effet ils sont en général peu solubles, ils ne se laissent pas saponifier à froid par les acides étendus ou le suc gastrique, mais en présence des alcalis ou du suc pancréatique ils se dedoublent mettant ainsi en liberté le phénol. C'est surtout le cas des ethers phénoliques à acides organiques; ce sont d'ailleurs les plus employés.

A coté il en est d'autres, non moins importants, mais dont l'emploi n'est pas basé sur les mêmes considerations; citons le gaiacol ou ether monomethylique de la pyrocatéchine, puis les

ethers carboniques et parmi eux le carbonate de gaiacol et le carbonate de créosote.

Enfin il est un autre ether phenolique qui doit son emploi en therapeutique non point à son insolubilité mais au contraire à sa grande solubilité jointe à sa faible toxicité; c'est le sel de chaux de l'ether sulfurique du naphtol β. Connu sous le nom d'asaprol.

Cependant pour l'etude de ces corps nous ne tiendrons compte que de leurs proprietés chimiques et nous les diviserons en

1° ethers phenoliques oxydes –

2° ethers sels

que nous subdiviserons en ethers sels à

a acide mineral { sulfate. (asaprol) / carbonates

b à acide organique { acide ~~lactique~~ benzoique / acide cinnamique / acide salicylique

1°

Ethers phenoliques oxydes.

Ces ethers résultent de l'union d'un phenol avec un autre phenol, ou un alcool par elimination d'eau.

Bien que les corps de cette espèce soient très nombreux, il n'en est qu'un qui soit employé d'une facon courante en therapeutique c'est le gaïacol ou ether monomethylique de la pyrocatechine.

2° Ethers sels.

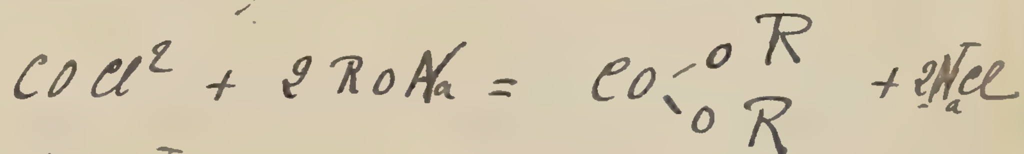
Ces ethers proviennent de l'union d'un phenol avec un acide avec élimination d'eau – Sous l'influence des agents hydratants ils se saponifient et regenèrent d'une part l'acide de l'autre le phenol.

D'une manière générale on ne les prépare pas par l'action de ~~un~~ l'acide sur ~~le~~ phénol. Il faut faire exception seulement pour l'ether sulfurique du naphtol β.

C'est qu'en effet les acides chauffés avec les phenols donnent non pas des ethers mais des oxycétones, ou même des corps de constitution plus complexe comme les fluorescéines. La molécule acide se fixe non pas sur la fonction phenolique mais sur le noyau, ainsi que nous l'avons vu à propos de la résorcine.

Pour les préparer il faut avoir recours aux chlorures d'acides ou aux anhydrides.

C'est ainsi qu'on prépare les ethers carboniques en faisant réagir sur le phénol sodé le gaz phosgène $COCl^2$ qui n'est autre chose que ~~le ether~~ chlorure de carbonyle correspondant à l'acide carbonique $CO\begin{smallmatrix}OH\\OH\end{smallmatrix}$



$$COCl^2 + 2\,RONa = CO\begin{smallmatrix}-O\,R\\-O\,R\end{smallmatrix} + 2NaCl$$

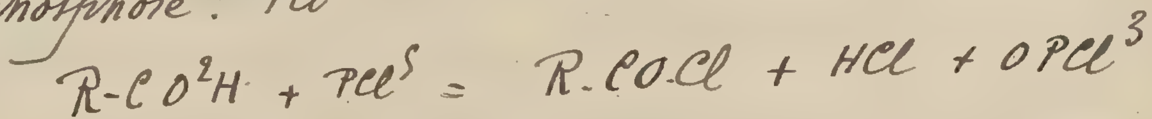
Les ethers benzoiques se préparent de même en traitant le phenol soit libre, soit en solution dans un alcali par le chlorure de benzoyle



$$C^6H^5\text{-}COCl + ROH = C^6H^5\text{-}CO.O\text{-}R + HCl$$

Mais les chlorures d'acides sont en general très couteux, difficiles à manier puisqu'en presence de l'eau même à froid ils regenerent l'acide correspondant et l'acide chlorhydrique; de plus dans certains cas ils sont difficiles à obtenir c'est precisement le cas des acides phenols.

On prepare en effet les chlorures d'acides en traitant les acides par le perchlorure de phosphore: PCl^5



$$R\text{-}CO^2H + PCl^5 = R\text{-}CO.Cl + HCl + OPCl^3$$

Mais le perchlorure de phosphore en presence des phenols donne des ethers phosphoriques



$$4\ R.OH + PCl^5 = PO\begin{matrix}O\text{-}R\\O\text{-}R\\O\text{-}R\end{matrix} + RCl + 4HCl$$

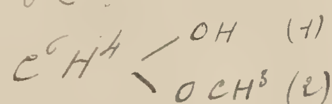
De telle sorte qu'avec les acides à fonction phénol, le rendement en chlorure d'acide est tout à fait defectueux.

Aussi Nencki a-t-il proposé de traiter le melange d'acide et de phénol par l'oxychlorure de phosphore, ce qui revient à produire le chlorure d'acide en présence du phénol, qu'il etherifie aussitot.

C'est ainsi qu'on prépare les ethers salicyliques des phénols. Nous verrons à propos de ces corps les diverses modifications apportées à ce procedé.

Gaïacol.

Acide pyrogaïacique, hydrure de gaïacyle,
Méthylpyrocatéchine.

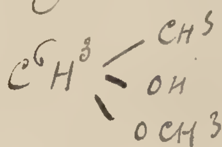


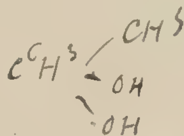
Unverdorben en soumettant la résine de gaiac à la distillation obtint deux huiles volatiles dont l'une plus lourde que l'eau fut examinée par Sobrero (1) qui lui donna le nom d'acide pyrogaïacique et pour formule : $C^{28}H^{8}O^{2}$

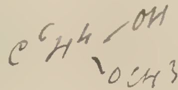
Deville (2) qui à cette époque avait entrepris avec Pelletier un grand travail sur les résines fit une étude approfondie de ce corps. L'analyse le conduisit à la formule $C^7H^8O^2$ qui s'accordait parfaitement avec la densité de vapeur. Puis voulant rappeler les analogies qui existaient entre ce corps et l'hydrure de salicyle (aldéhyde salicylique) dont il ne diffère que par deux atomes d'hydrogène, il proposa de le nommer hydrure de gaïacyle.

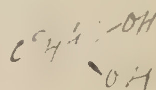
Hlasiwetz (3) fit voir les analogies qui existent entre ce corps et le créosol dont il est l'homologue inférieur et proposa de l'appeler gaïacol.

Le créosol étant l'éther méthylique de l'homopyrocatéchine
le gaïacol — — — — de la pyrocatéchine









(1) Annalen 13. p. 19
(2) Ann. de Ch. et Phys. (3) 13 p. 247
(3) Berichte 1. p. 99

Marasse indiqua la présence du gaiacol dans la créosote (1)

Gorup-Besanez s'inspirant des travaux de Cahours sur l'anisol effectua la première synthèse du gaiacol en chauffant à 160-170° un mélange en proportions équimoléculaires de pyrocatechine de potasse et de méthylsulfate de potasse.



$$C^6H^4{<}^{OH}_{OH} + KOH + CH^3 SO^4K = C^6H^4{<}^{OH}_{OCH^3} + SO^4K^2 + H^2O$$

Plus tard (1875) Tiemann l'obtint par distillation sèche de l'acide vanillique en présence d'un excès de chaux.



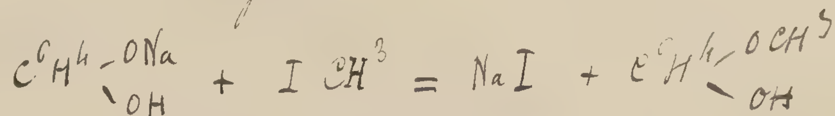
$$C^6H^3{<}^{OH}_{OCH^3}{\setminus}CO^2H = C^6H^4{<}^{OH}_{OCH^3} + CO^2$$

Cependant jusqu'en 1892 le gaiacol n'avait pu être obtenu à l'état pur. On ne le connaissait que sous la forme liquide, lorsque M.M. Béhal et Choay (2) dans leur travail sur la créosote préparèrent par synthèse le gaiacol à l'état cristallisé et au moyen d'un de ces cristaux ils purent amorcer la cristallisation du gaiacol retiré de la créosote de hêtre.

Préparation — On peut le préparer par synthèse ou l'extraire de la créosote de hêtre qui en contient de 20 à 25 %

On peut l'obtenir par voie synthétique
1° en partant de la pyrocatechine
2° en partant de l'anisol

Le premier procédé est dû à M.M. Béhal et Choay. Il consiste à traiter la pyrocatechine monosodée par l'iodure de méthyle.



$$C^6H^4{<}^{ONa}_{OH} + ICH^3 = NaI + C^6H^4{<}^{OCH^3}_{OH}$$

(1)
(2) Soc. Chim. 9. p. 142

Pour cela on dissout 58 gr de sodium dans 600 gr d'alcool méthylique, la dissolution se fait rapidement, on ajoute alors 270 gr de pyrocatéchine dissoute dans l'alcool méthylique, le mélange se prend rapidement en masse.

On chauffe la pyrocatéchine monosodée ainsi obtenue avec un excès d'iodure de méthyle en autoclave. On laisse refroidir, on distille pour retirer l'alcool méthylique, puis on entraîne par la vapeur d'eau.

Le gaiacol passe ainsi à la distillation, on le décante, on le dissout dans la soude. Cette dernière opération a pour but de le séparer du vératrol qui s'est formé, lequel ne se dissout pas dans la soude puisqu'il ne contient plus de fonction phénolique libre $C^6H^4 \begin{cases} OCH^3 \\ OCH^3 \end{cases}$. Cependant, surtout si on emploie de la soude concentrée il s'en dissout une petite quantité, mais il est facile d'ailleurs de le séparer en agitant la solution sodique avec de l'éther.

On met ensuite le gaiacol en liberté par l'acide chlorhydrique, et on l'entraîne de nouveau par la vapeur d'eau. On rectifie au tube Le Bel-Henninger et on recueille ce qui passe entre 200° et 205°. Cette portion refroidie par le chlorure de méthyle cristallise.

On peut encore en faire le carbonate au moyen du gaz phosgène comme il sera indiqué plus loin à propos de cet éther — purifier ce carbonate par cristallisation et régénérer le gaiacol par un acide.

<u>2° en partant de l'anisol</u> (1) Ce procédé a été proposé par Sandoz.

Il consiste à traiter l'anisol par l'acide nitrique pour obtenir le nitroanisol qu'on transforme en anisidine par l'hydrogène naissant.

Par diazotation de l'orthoanisidine on obtient le gaiacol :



$$C^6H^4 <^{OCH^3}_{AzH^2} + AzO^2H = C^6H^4 <^{OCH^3}_{OH} + Az^2 + H^2O.$$

Pour effectuer cette préparation on mélange 12 K.800 d'orthoanisidine avec 100 Kg. d'eau et 30 Kg d'acide sulfurique à 66° Baumé. On ajoute lentement 7 Kg. de nitrite de soude. Après diazotation on ajoute 100 Kg. d'acide sulfurique et on porte le mélange à l'ébullition après avoir muni l'appareil d'un réfrigérant ascendant. Lorsque l'azote cesse de se dégager, on remplace le réfrigérant par un appareil à distillation et on recueille ce qui passe vers 205°. C'est le gaiacol

<u>Extraction du gaiacol de la créosote</u>. C'est avec la créosote qu'on préparait autrefois tout le gaiacol employé en pharmacie. Le procédé consistait simplement à fractionner la créosote et à recueillir ce qui passait entre 200 et 205°. On n'obtenait ainsi qu'un produit liquide contenant au plus 60% de gaiacol le reste étant formé par du crésylol et du créosol.

MM. Béhal et Choay ont indiqué un procédé qui permet d'obtenir du gaiacol cristallisé en partant de la créosote ou du gaiacol liquide du commerce.

Il consiste d'abord à séparer dans la créosote les monophénols des éthers méthyliques des diphénols,

le gaiacol — $C^6H^4 <^{OH}_{OCH^3}$

le créosol — $C^6H^3 \equiv (CH^3)(OCH^3)(OH)$

l'homocréosol — $C^6H^3 \equiv (C^2H^5)(OCH^3)(OH)$

(1) Brevet allemand - Sandoz. Bâle. Juillet 1894

Cette séparation est basée sur cette propriété que possèdent les monophénols de donner avec les bases alcalino-terreuses des combinaisons solubles dans l'eau, tandis que les éthers méthyliques des diphénols donnent des combinaisons insolubles.

On traite donc la créosote par un lait de strontiane. On laisse en contact 24 heures, on exprime à la presse; on délaye de nouveau le gâteau strontianique dans son poids d'eau; on exprime de nouveau. Enfin on répète ce dernier traitement en employant l'alcool méthylique au lieu d'eau.

Le gâteau strontianique est délayé dans l'eau et mis en contact avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'attaque a lieu lentement. Au bout de 24 heures, on décante les éthers monométhyliques qui se sont ~~formés~~ séparés. On les rectifie et après un grand nombre de distillations fractionnées on arrive à avoir une portion qui passe vers 205° et qui est constituée par le gaiacol.

Cette portion refroidie et additionnée d'un cristal de gaiacol cristallise presque complètement.

Il ne reste plus qu'à essorer les cristaux et à les purifier par cristallisation dans l'éther de pétrole.

Propriétés physiques.

Ainsi purifié le gaiacol se présente en cristaux prismatiques à 12 pans appartenant au système rhomboédrique fusibles à 28°,5 bouillant à 205°.

Sa densité à 0° est de 1.1534 à 15° 1.143

Il est difficilement soluble dans l'eau (1/160) mais très soluble dans l'alcool, l'éther, moins dans la benzine et l'éther de pétrole. Il se dissout très

facilement dans la glycerine anhydre, P.E.) mais bien moins dans la glycerine à 28° ou officinale (1/7ᵉ)

Il possède une saveur sucrée chaude mais non caustique, et une odeur qui rappelle un peu la vanille.

Propriétés chimiques. — Le gaiacol possédant une fonction phénolique libre est susceptible de se combiner aux Alcalis.

Avec les alcalis proprement dits il donne des produits solubles qui peuvent cristalliser à condition d'employer les alcalis en solution alcoolique, ou les métaux eux mêmes.

Avec l'ammoniaque il donne également un produit soluble

Mais avec les bases alcalino-terreuses il donne des produits peu ou point solubles. Nous avons vu que cette propriété peut être mise à profit pour séparer le gaiacol des monophénols.

A froid les acides sont sans action sur le gaiacol, mais à l'ébullition les acides étendus le saponifient

Comme pour les phénols on ne peut obtenir les éthers du gaiacol par l'action directe des acides.

~~C'est ain~~ Il faut employer les anhydrides ou les chlorures d'acides.

C'est ainsi qu'on prépare les éthers

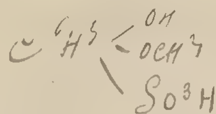
carbonique
acétique
salicylique
benzoïque

L'acide monochloracétique donne l'acide gaiacolglycolique



$$C^6H^4\begin{matrix}ONa\\OCH^3\end{matrix} + Cl-CH^2-CO^2H = C^6H^4\begin{matrix}-O-CH^2-CO^2H\\OCH^3\end{matrix} + NaCl$$

L'acide sulfurique concentré réagit sur le gaiacol pour donner deux isomères monosulfonés



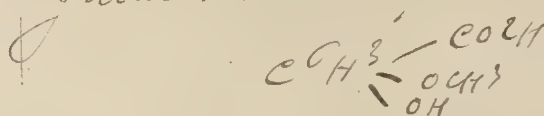
$$C^6H^3\begin{matrix}OH\\OCH^3\\SO^3H\end{matrix}$$

mais ne donne pas d'éther

Tiemann et Koppe (1) ont pu cependant préparer l'ether sulfurique du gaïacol ou tout au moins son sel de potasse en traitant le gaïacol en solution potassique par le bisulfate de potasse, reprenant par l'alcool et précipitant par l'ether. C'est d'ailleurs un corps très instable

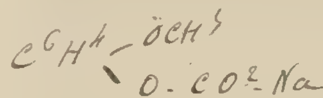
Acide gaïacol-carbonique

Le gaïacol sodé absorbe dès la température ordinaire l'acide carbonique surtout sous pression. Si donc on sature d'acide carbonique du gaïacol, qu'on le porte en autoclave au dessus de 100°, et qu'on décompose ensuite le residu par l'acide chlorhydrique on obtient un corps cristallisé qui n'est autre que l'acide gaïacol carbonique



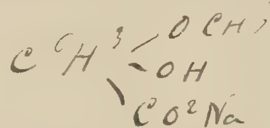
$C^6H^3 \lt^{CO^2H}_{OCH^3}_{OH}$

Il est probable que l'acide carbonique donne avec le gaïacol sodé



$C^6H^4 \lt^{OCH^3}_{O.CO^2Na}$

qui sous l'influence de la chaleur se transforme en son isomère



$C^6H^3 \lt^{OCH^3}_{OH}_{CO^2Na}$

~~comme nous le verrons~~ phénomène que nous retrouverons à propos de l'acide salicylique.

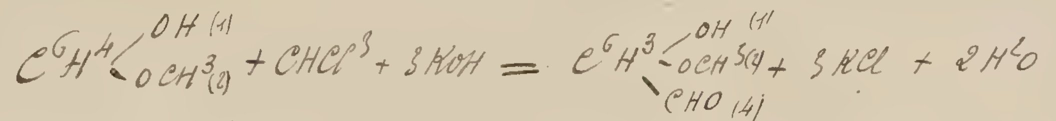
Ce corps qui a été expérimenté en thérapeutique et ne paraît pas d'ailleurs s'être vulgarisé, se présente sous forme de cristaux fondant à 148°, et donnant avec le perchlorure de fer une belle coloration bleue

Le gaïacol potassé traité par les iodures alcooliques fournit des éthers oxydes parmi lesquels il faut citer le vératrol $C^6H^4 \lt^{OCH^3}_{OCH^3}$ ou diméthylpyrocatéchine

1, Berichte 14. p. 201.

Preparation de la vanilline en partant du Gaiacol

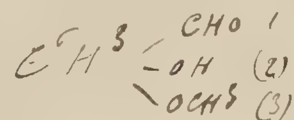
Traité par le Chloroforme en présence de potasse il donne la vanilline. Tiemann et Reimer (1)



$$C^6H^4\begin{cases}OH\ (1)\\ OCH^3\ (2)\end{cases} + CHCl^3 + 3KOH = C^6H^3\begin{cases}OH\ (1)\\ OCH^3\ (2)\\ CHO\ (4)\end{cases} + 3KCl + 2H^2O$$

C'est même là un procédé de préparation de la vanilline.

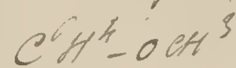
Il se forme en même temps de la metamethoxyaldehyde salicylique



$$C^6H^3\begin{cases}CHO\ 1\\ OH\ (2)\\ OCH^3\ (3)\end{cases}$$

qu'on entraîne par un Courant de vapeur d'eau sous une pression de 2 atmosphères. La vanilline n'est pas entraînée dans ces Conditions. Tiemann et Kopp (2)

Distillé sur de la poudre de zinc le gaiacol est réduit et se transforme en anisol



$$C^6H^4-OCH^3$$

C'est cette reaction qui permit à Marasse de caracteriser la presence du gaiacol dans la Créosote.

Nous avons vu que sous l'influence des acides le gaiacol se saponifiait et se transforme en pyrocatéchine, la même reaction se passe dès la température ordinaire en presence de chlorure d'aluminium. La réaction est même si violente qu'il faut refroidir.

Essai

Le gaiacol (0gr50) dissous dans l'alcool à 90° (10cc) donne avec le perchlorure de fer (une goutte de solution au 1/20e) une Coloration bleue qui en présence d'un excès de perchlorure de Fer passe au vert puis au rouge acajou.

(1) Berichte. 1876 p. 424.
(2) Berichte. 1881 p. 2090.

Agité avec 2 fois son volume d'éther de pétrole le gaiacol pur doit donner après repos deux couches bien limpides. Dans le cas contraire le gaiacol examiné contient des homologues et l'on peut presque assurer qu'il a été préparé avec la créosote et mal purifié.

Dissous à froid dans son volume de lessive de soude le gaiacol doit par refroidissement donner une masse cristalline.

Telles sont les réactions indiquées par le Supplément du Codex, il en est d'autres non moins caractéristiques qui permettent de l'identifier et de vérifier sa pureté.

Ainsi le gaiacol dissous dans l'ammoniaque se colore en bleu (surtout à chaud) par les hypochlorites.

Dissous dans le chloroforme et additionné d'une pastille de potasse et chauffé légèrement il se colore en rouge pivoine.

L'acide sulfurique concentré doit le dissoudre sans coloration. La moindre trace de créosol ou de ou de crésylol etc provenant de la créosote donne une coloration qui peut varier du vert au rouge pourpre.

D'ailleurs le gaiacol cristallisé est rarement falsifié. Lorsqu'il a été préparé avec la créosote il contient quelquefois des impuretés dont il est facile de le débarrasser par une nouvelle cristallisation.

Dosage du gaiacol

Cependant on peut avoir besoin de doser le gaiacol dans certains mélanges tels que la créosote et les gaiacols liquides du commerce.

Le procédé actuellement suivi pour les transactions commerciales et dans les douanes est celui de MM. Béhal et Choay.

Procédé Béhal et Choay.

Il consiste à transformer le gaiacol en pyrocatechine, et à peser cette pyrocatechine après l'avoir lavée avec la benziné qui enlève les diphénols homologues.

Pour cela, dans un ballon à tubulure latérale de 250 cc de capacité on introduit 100 gr de créosote avec 15 gr. d'eau.

Ce ballon est réuni d'un coté avec une source d'acide bromhydrique, de l'autre avec un tube à dégagement qui se rend dans un flacon vide, ~~de l'eau~~ puis dans un flacon contenant une petite quantité d'eau destinée à absorber l'excès d'acide bromhydrique.

On fait arriver le gaz dans la créosote, ~~elle~~ qui se colore rapidement en rouge, la température s'élève et le bromure de méthyle commence à distiller. Lorsque la réaction commence à se calmer, on chauffe avec une petite flamme sans cependant aller jusqu'à l'ébullition. Au bout d'une heure la déméthylation est complète.

Il ne reste donc plus qu'un mélange de phénols et de diphénols, qu'il faut séparer. On y parvient par distillation dans un courant de vapeur d'eau. Les monophénols sont entraînés totalement, la pyrocatechine l'est un peu, dans la proportion de 1.50 gr par litre d'eau employée à l'entraînement.

Le résidu qui n'a pas distillé est épuisé à l'éther. (200 cc suffisent en trois épuisements pour les quantités ci-dessus). L'éther enlève ainsi la totalité des diphénols. On chasse l'éther par distillation, on ~~ainsi le~~ pèse le résidu on a ainsi le poids total des diphénols.

On traite alors le mélange des diphénols par son poids de benzine bouillante, on laisse refroidir, la

pyrocatéchine insoluble à froid cristallise, l'homopyrocatéchine reste en solution. On recueille les cristaux, on les essore, on les lave avec un peu de benzine, ~~on~~ on les sèche et on les pèse.

Au poids de pyrocatéchine indiqué par cet essai on ajoute celui du même corps entraîné par la vapeur d'eau dans la proportion de 1^{gr}50 par litre ~~de vapeur~~ d'eau employée.

Connaissant le poids de pyrocatéchine, il est facile d'en déduire le poids du gaiacol en multipliant le résultat par le rapport des poids moléculaires $\frac{124}{110}$ =

Cette méthode bien qu'un peu longue est certainement la meilleure elle donne des résultats précis à moins de 1%.

E. Merck de Darmstadt propose simplement de refroidir énergiquement le gaiacol liquide ou la créosote et d'amorcer la cristallisation avec un cristal de gaiacol synthétique, et de peser les cristaux obtenus. Cette méthode est loin d'être exacte surtout avec la créosote qui souvent dans le commerce ne contient que 10 à 15 % de gaiacol. Les résultats obtenus sont toujours trop faibles.

Tout récemment M. Adrian a donné une méthode rapide il est vrai, mais selon nous peu exacte pour doser le gaiacol. ~~Son~~

Ce procédé repose sur deux principes:

1° Une créosote, ou un gaiacol liquide est d'autant plus soluble dans l'eau qu'il contient plus de gaiacol pur.

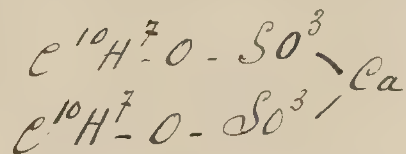
2° Le nitrite de soude donne avec le gaiacol en présence d'acide ~~sulfurique~~ nitrique une coloration rouge orangé d'autant plus vive qu'il y a plus de gaiacol

Mr Adrian conseille donc d'opérer de la façon suivante.

On prend 5 à 6 gr de la créosote à essayer, qu'on agite avec environ 200^cc d'eau. On décante et on filtre. On prend 1^cc de cette solution et on y ajoute 2 gouttes de solution de nitrite de soude au 1/10me puis une goutte d'acide nitrique. On observe la coloration au colorimètre comparativement avec des solutions types, qu'on traite de la même façon.

Asaprol.

Abrastol — Naphthylsulfate de chaux



$$\left.\begin{array}{l} C^{10}H^7\text{-}O\text{-}SO^3 \\ C^{10}H^7\text{-}O\text{-}SO^3 \end{array}\right\rangle Ca$$

On designe sous ce nom (de α privatif, σαπρος pourri) le sel de chaux de l'ether sulfurique du naphtol β.

Ce corps a été préparé pour la première fois par Ivar Bang en 1889; cependant l'éther sulfurique du naphtol β était déjà connu depuis 1882. Armstrong l'avait préparé en traitant à froid le naphtol par l'acide sulfurique ou encore en faisant réagir la chlorhydrine sulfurique sur le naphtol en solution dans le sulfure de Carbone.



$$C^{10}H^7OH + SO^2{}^{-OH}_{-Cl} = C^{10}H^7O\text{-}SO^2\text{-}OH + HCl$$

Armstrong (1) caractérisa nettement ce corps comme un éther sulfurique du naphtol le distinguant des dérivés sulfonés connus, d'abord par sa facile décomposition au contact de l'acide chlorhydrique concentré et aussi par l'action du Brome et de l'acide azotique qui donnent avec ce corps les mêmes dérivés qu'avec le naphtol.

Toutefois le produit lancé par Ivar-Bang fut presenté au début comme le sel de chaux du dérivé sulfoné du naphtol β.

(1) Berichte

Backler et Dubief l'expérimentèrent au point de vue bactériologique et en conclurent que c'était un bon antiseptique très peu toxique, qui présentait sur le naphtol l'avantage de sa grande solubilité.

Enfin, sous le nom d'abrastol on introduisit ce corps dans l'industrie vinicole pour faciliter la conservation des vins et remplacer le plâtrage.

La préparation de l'abrastol n'a pas été publiée, cependant il y a tout lieu de croire que l'on emploie les procédés indiqués par Armstrong.

1° au moyen de l'acide sulfurique
2° —— de la chlorhydrine sulfurique

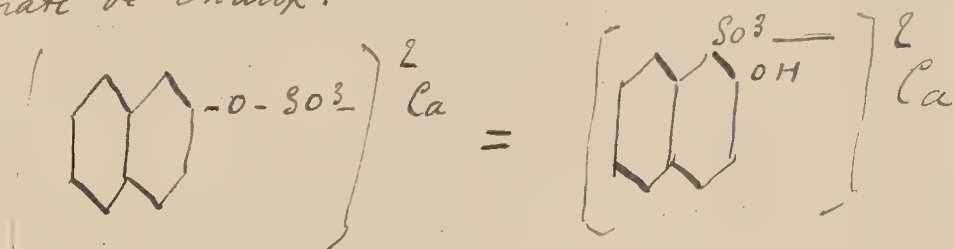
1° On dissout une partie de naphtol β dans deux parties d'acide sulfurique en ayant soin de refroidir énergiquement le mélange, pour éviter la formation de produits sulfonés. Lorsque la réaction est terminée, on sature par de la chaux ou du carbonate de chaux, l'excès d'acide sulfurique est précipité, tandis que le naphtylsulfate de chaux reste en solution. Il ne reste plus qu'à évaporer à basse température pour obtenir l'abrastol lequel contient un peu de sulfate de chaux et de naphtolate de chaux.

2° On obtient un produit plus pur, celui qu'on destine à l'usage médical, en traitant le naphtol en solution dans le sulfure de carbone par la chlorhydrine sulfurique, en proportions équimoléculaires.

Propriétés

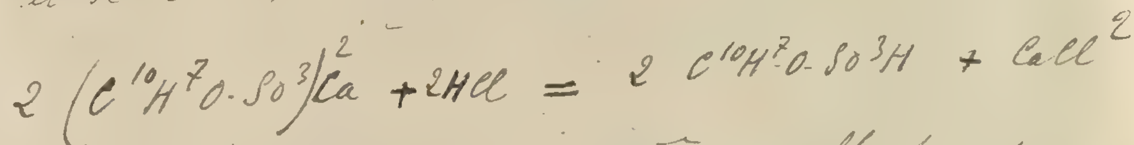
L'asaprol ou abrastol se présente sous la forme d'une poudre blanche, légèrement rosée, inodore, d'une saveur d'abord amère qui devient douceâtre.

On ne peut prendre son point de fusion car sous l'influence de la chaleur (dès 50° à 60°) il se transforme en son isomère le naphtol-sulfonate de chaux.



Il est très soluble dans l'eau : à 15° 100 gr. en dissolvent 167 gr — un peu moins soluble dans l'alcool qui n'en dissout que la moitié de son poids, mais il est insoluble dans l'éther.

Les acides même faibles mettent l'acide naphtylsulfurique en liberté en donnant le sel de chaux correspondant.



$$2\,(C^{10}H^{7}O\cdot SO^{3})^{2}Ca + 2HCl = 2\,C^{10}H^{7}O\cdot SO^{3}H + CaCl^{2}$$

Les acides organiques eux mêmes effectuent cette séparation.

Mais si on emploie les acides minéraux concentrés, à froid, ou étendus à chaud l'acide naphtylsulfurique se dédouble en naphtol et acide sulfurique



$$C^{10}H^{7}O\cdot SO^{3}H + H^{2}O = C^{10}H^{7}OH + SO^{4}H^{2}$$

Cependant les acides organiques ne peuvent effectuer cette décomposition : C'est ainsi que dans les vins l'acide tartrique ou le bitartrate de potasse mettent en liberté l'acide naphtylsulfurique, mais ne donnent jamais naissance à l'acide sulfurique. Scheurer Kestner (1)

(1) Soc. Chimique

Cette facile décomposition en naphtol et acide sulfurique par les acides minéraux explique comment l'abrastol donne toutes les réactions du naphtol β. C'est sur cette propriété que sont basés les procédés de recherche de l'abrastol dans les vins.

Recherche de l'abrastol dans les vins.

Le premier en date est du à M. Sanglé Ferrière. Il consiste à chauffer le vin avec 4 pour 100 d'acide chlorhydrique pour hydrater l'abrastol. Une précaution cependant est à prendre; si on portait le vin acidulé à l'ébullition dans un simple ballon, le naphtol pourrait être entraîné par la vapeur d'eau; il faut donc chauffer au réfrigérant à reflux, ou faire bouillir le vin débarrassé d'alcool de façon à relever le point d'ébullition.

Après refroidissement on épuise par la benzine qui enlève le naphtol, on évapore; le résidu est repris par un peu de chloroforme et additionné de potasse puis chauffé légèrement, il se développe une magnifique coloration bleue, qui passe au vert. Cette réaction est sensible à 1/80000e, c'est à dire suffisante pour rechercher l'abrastol dans les vins où on l'emploie d'ordinaire à la dose de 0 gr 10 par litre.

M. Briand conseille d'aciduler le vin par l'acide sulfurique (1cc pour 50cc) et de l'agiter avec du bioxyde de plomb (25 gr). On ~~agite~~ filtre. ~~avec du c~~ La liqueur est épuisée par le chloroforme qui lorsqu'il y a de l'abrastol doit être coloré en jaune par un produit d'oxydation du naphtol. La solution chloroformique évaporée laisse un résidu qui par l'acide sulfurique se colore en vert.

Un autre procédé proposé par M. Bullier (1) consiste à transformer le naphtol en nitronaphtol

(1) Journ. de Ph. et de Ch. 1895. 1. p. 298.

qui est jaune et à le réduire par l'ammoniaque et le sulfate ferreux pour obtenir une matière colorante rouge.

Il conseille d'opérer de la manière suivante : On épuise par l'alcool amylique 50 cc de vin préalablement neutralisés par l'ammoniaque, pour empêcher la dissolution de la matière colorante. On évapore au B.M. Le résidu est chauffé toujours au bain marie avec de l'acide azotique étendu de son volume d'eau (1 cc). Le produit obtenu dilué dans une petite quantité d'eau est additionné de 0,gr20 de sulfate ferreux puis d'ammoniaque étendue. On ajoute alors [illegible] centimètres cubes d'alcool, pour précipiter le sel ferrique et quelques gouttes d'acide sulfurique — On filtre le liquide doit être coloré en rouge lorsqu'il y a de l'abrastol.

De ces trois procédés le plus rapide est certainement celui de M. Sangle Ferrière. Il est de plus très sensible suffisamment du moins pour la pratique courante.

Cette pratique qui consiste à ajouter de l'abrastol aux vins, qui a été proposée pour sapprimer le plâtrage, ne vaut ni plus ni moins que ce dernier, car ce n'est qu'un encouragement à la fraude ou tout au moins à la substitition de vins de seconde qualité au vins de bonne conservation.

Au point de vue pharmaceutique il est nécessaire de savoir que l'abrastol est incompatible avec la plupart des alcaloïdes naturels qu'il précipite et aussi avec les bases artificielles telles que l'antipyrine.

Ajoutons que l'asaprol a été proposé comme réactif des albuminoïdes.

On en fait une solution à 10% qu'on acidule par l'acide chlorhydrique 10 p. 100.

Quelques gouttes de cette solution donnent avec l'albumine un précipité.

avec les peptones un précipité soluble à chaud.

Ethers carboniques des phénols.

Les ethers carboniques sont de deux sortes :

1° les ethers phénoliques simples, c'est à dire ceux qui résultent de l'union de l'acide carbonique avec une molécule (ether acide) ou deux molécules des même phénol.



$C^6H^5OCO^2-OH$

acide phenylcarbonique
ether phenylcarbonique acide



$C^6H^5O-CO-O-C^6H^5$

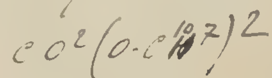
carbonate de phenyle
ether phenylcarbonique neutre

2° les ethers phénoliques mixtes qui résultent de l'union d'une molécule d'acide carbonique avec une molécule phénolique d'une part et une molécule alcoolique de l'autre.

Bien que les ethers carboniques connus soient très nombreux, un petit nombre seulement ont été employés en thérapeutique.

Parmi les ethers phénoliques simples, les ethers acides n'ont pour nous qu'un intérêt théorique, ils se forment, ou plutôt leurs sels de soude, dans la préparation des acides phénols-carboniques tels que l'acide salicylique, aussi nous ne nous y arrêterons pas.

Les éthers phénoliques neutres sont plus employés, nous citerons le carbonate de naphtol β.



$CO^2(O-C^{10}H^7)^2$

le carbonate de gaiacol $CO^2(O\cdot C^6H^4\cdot OCH^3)^2$

et aussi un mélange d'éthers carboniques de phénols et de diphénols connu sous le nom de carbonate de créosote ou Créosotal.

Les ethers carboniques neutres se préparent toujours par l'action de l'oxychlorure de carbone sur les phenols sodés.

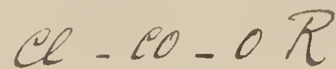


$$2\,C^{10}H^{7}ONa + COCl^{2} = CO(C^{10}H^{7}O)^{2} + 2\,NaCl$$

On dissout le phénol dans un excès de lessive de soude étendue de son volume d'eau et on fait arriver dans la solution un courant de gaz phosgène. L'ether carbonique se précipite sous forme d'un liquide huileux ; de temps en temps on prélève une petite d'essai et on y ajoute de l'acide chlorhydrique tant qu'il se forme un précipité (c'est à dire tant qu'il reste du phénol sodé) on fait passer le courant gazeux. La réaction terminée, on s'assure que le liquide est resté fortement alcalin, et on laisse le tout en contact pendant 24 heures, en agitant de temps en temps.

On épuise alors le produit huileux par l'ether, on ~~évapore~~ chasse l'ether par distillation et on fait cristalliser dans l'alcool à 95°.

Le contact prolongé avec la solution alcaline est nécessaire, car il se forme toujours une petite quantité de chlorure d'ether acide



$$Cl - CO - OR$$

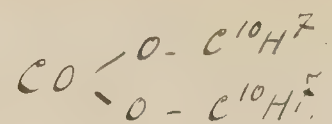
qui en présence de l'alcool donnerait un ether mixte



$$C^{2}H^{5} - CO - OR.$$

ce qui constituerait une perte.

Carbonate de naphtol β —



$$CO \begin{matrix} \diagup O - C^{10}H^7 \\ \diagdown O - C^{10}H^7 \end{matrix}$$

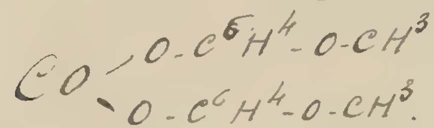
Il se présente sous forme d'une poudre blanche insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. Les acides et les alcalis étendus le décomposent à l'ébullition en naphtol et acide carbonique. Le suc pancréatique effectue la même décomposition.

Dissous dans l'acide sulfurique il se colore en jaune par l'acide azotique, et en violet par l'azotite de potasse.

Une goutte de sirop de sucre ajoutée à sa solution sulfurique produit une coloration verte

Dans les mêmes conditions le glucose donne une coloration rouge.

Carbonate de gaiacol



$$CO \begin{matrix} \diagup O - C^6H^4 - O - CH^3 \\ \diagdown O - C^6H^4 - O - CH^3 \end{matrix}$$

C'est une poudre cristalline sans odeur ni saveur, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Il fond à 86°

Sous l'influence des acides et des alcalis à l'ébullition il donne du gaiacol.

La potasse alcoolique le saponifie très rapidement et régénère le gaiacol à l'état de pureté.

Dissous dans l'acide sulfurique il donne avec le nitrite de potasse une coloration verte.

Carbonate de créosote.
Créosotal.

On designe sous ce nom le produit résultant de l'action du chlorure de carbonyle sur la creosote en solution alcaline. Comme cette dernière c'est donc un melange complexe, ~~présentant~~ possédant l'avantage de n'être point caustique comme elle.

Il contient à l'état de carbonate les phenols contenus dans la créosote :

Phenol ordinaire
Cresylols. o. m. p.
Orthoethylphenol
Metaxylenol 1.3.4. 1.3.5.
Gaiacol
Créosol
etc

Il se présente sous forme d'un liquide visqueux ne cristallisant pas même dans le chlorure de méthyle, d'une legère odeur de creosote

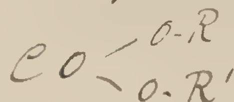
Il est insoluble dans l'eau, la glycerine et l'alcool faible, mais soluble dans l'alcool à 95°, l'ether le chloroforme et la benzine

Sa viscosité est due surtout au carbonate de créosol qui est incristallisable.

Il se saponifie assez facilement sous l'influence des alcalis, ou du suc pancréatique.

Éthers ~~phénoliques~~ carboniques mixtes.

Si au lieu d'employer le gaz phosgène on emploie les éthers chlorocarboniques des alcools on obtient des éthers mixtes, de formule



$$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}R \\ \diagdown O\text{-}R' \end{matrix}$$

Dans laquelle R représente un radical phénolique et R' un radical alcoolique.

En 1891 Heyden a préparé toute une série de ces dérivés, en faisant agir une molécule de phénol en solution alcoolique, sur une molécule de chlorocarbonate d'éthyle ou de méthyle en solution aqueuse. On agite énergiquement, on ajoute de l'eau l'éther mixte se sépare sous forme d'huile qu'on [illegible] et qu'on rectifie.

C'est ainsi qu'il a obtenu :

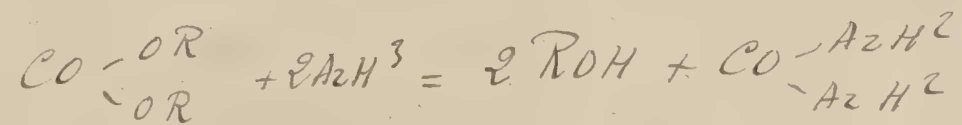
le methyl-carbonate de gaiacol.	$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}C^6H^4\text{-}OCH^3 \\ \diagdown O\text{-}CH^3 \end{matrix}$	qui bout à	255. 260
ethyl — —	$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}C^6H^4\text{-}OCH^3 \\ \diagdown OC^2H^3 \end{matrix}$	—	265. 270
le methyl carbonate de creosol	$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}C^6H^3\begin{matrix} \diagup OCH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix} \\ \diagdown OCH^3 \end{matrix}$	—	266. 2[illegible]
ethyl — —	$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}C^6H^3\begin{matrix} \diagup OCH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix} \\ \diagdown OC^2H^3 \end{matrix}$	—	278. 283
le methyl carbonate d'eugénol	$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}C^6H^3\begin{matrix} \diagup C^3H^5 \\ \diagdown OCH^3 \end{matrix} \\ \diagdown O\text{-}CH^3 \end{matrix}$	—	270. 275
ethyl — —	$CO\begin{matrix} \diagup O\text{-}C^6H^3\begin{matrix} \diagup C^3H^5 \\ \diagdown OCH^3 \end{matrix} \\ \diagdown OCH^3 \end{matrix}$		290°. 298.

etc

Merck de Darmstadt a fait réagir le chlorocarbonate d'éthyle sur les dérivés du paramidophénol et sur le para oxy phényl-uréthane. Mais jusqu'ici ces corps ne

paraissent pas utilisés en thérapeutique.

Nous avons vu que les éthers carboniques étaient décomposables par les alcalis, ils le sont également par l'ammoniaque en donnant dans ce cas de l'urée.



$$CO\begin{matrix}-OR\\-OR\end{matrix} + 2AzH^3 = 2ROH + CO\begin{matrix}-AzH^2\\-AzH^2\end{matrix}$$

Le carbonate de gaiacol possède au plus haut degré cette propriété. La réaction peut même se faire à froid, et comme le rendement est théorique on peut facilement préparer de l'urée par ce procédé. Cazeneuve

Pour cela on met dans un ballon 25 gr de carbonate de gaiacol avec 150 gr. d'alcool à 93° saturé de gaz ammoniac. Le carbonate se dissout peu à peu et la liqueur se colore en jaune. Au bout de quelques heures la réaction est terminée. A 50°. la réaction est presque instantanée.

Par évaporation l'urée cristallise, mais elle est souillée de gaiacolate d'ammoniaque. Par une nouvelle cristallisation dans l'alcool on l'obtient à l'état de pureté.

Cazeneuve a même pu préparer par ce procédé des urées symétriques substituées, en remplaçant l'ammoniaque par des amines; l'aniline, l'ortho et la para toluidine. Dans ce cas il faut chauffer au bain-marie.

Ethers benzoïques.

Les ethers benzoïques employés en médecine sont peu nombreux. Parmi les plus importants nous citerons :

le benzoate de naphtol β
— paracresylol
— gaiacol
— eugenol.

D'une manière générale on les prépare au moyen du chlorure de benzoyle. $C^6H^5.CO.Cl$

On peut employer la méthode de Marnopar, c'est à dire chauffer le naphtol avec le chlorure de benzoyle, ou bien faire réagir à froid, comme l'indique Baumann (1) le chlorure de benzoyle sur le phénol dissous dans la soude caustique moyennement concentrée.

Les éthers benzoïques des phénols cristallisent en général très bien (il faut en excepter le benzoate d'orthocresyle) et distillent sans décomposition. Aussi dans les laboratoires on transforme souvent les phénols en ethers benzoïques dans le but de les purifier.

Quelquefois on emploie au lieu du chlorure de benzoyle, l'anhydride benzoïque, mais dans ce cas il faut chauffer beaucoup plus longtemps.

On peut encore employer le procédé à l'oxychlorure de phosphore que nous décrirons à propos des salols, mais dans ce cas il ne présente aucun avantage.

(1) Berichte 19. p 3218.

Benzoate de naphtol β.

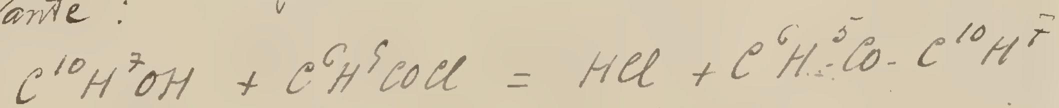
Benzonaphtol.
$C^6H^5\text{-}CO^2\text{-}C^{10}H^7$.

Le benzonaphtol a été préparé pour la première fois par Maikopar (1) en chauffant le naphtol β avec le chlorure de benzoyle.

Yvon et Berlioz en 1891 l'ont introduit en thérapeutique après l'avoir préparé à l'état pur, par la méthode suivante :

Dans un ballon de deux litres on introduit 250 gr de naphtol β pulvérisé et 270 gr de chlorure de benzoyle et on chauffe lentement au bain de sable jusqu'à 125°. La réaction commence, la température s'élève jusqu'à 170°, on l'y maintient pendant 1/2 heure. Par refroidissement le benzonaphtol se prend en masse.

La réaction peut s'exprimer par l'équation suivante :



$$C^{10}H^7OH + C^6H^5COCl = HCl + C^6H^5\text{-}CO\text{-}C^{10}H^7$$

Pour le purifier, on concasse le gâteau, on le dissout dans l'alcool bouillant, il cristallise par refroidissement. Une deuxième cristallisation dans l'alcool donne un produit tout à fait pur.

Industriellement, on lave le benzonaphtol brut par la soude étendue qui enlève à la fois le naphtol et le chlorure de benzoyle non combinés. On répète cette opération 2 ou 3 fois en essorant chaque fois.

(1) Journal de la Société Chimique russe. 1869 p. 122.

Le benzonaphtol se présente sous forme d'une poudre blanche, formée de cristaux microscopiques, presque insoluble dans l'eau.

Il est assez soluble dans l'alcool concentré surtout à chaud, et très soluble dans le chloroforme.

Il fond à 110° (Yvon et Berlioz)

Les acides et les alcalis le saponifient à l'ébullition.

Comme tous les ethers phénoliques il est saponifié par ~~la alca~~ suc pancréatique, mais ne se décompose pas dans l'estomac.

Sa solution alcoolique ne doit pas se colorer en rouge cerise par addition de nitrate acide de mercure, ce qui indiquerait la présence de naphtol libre.

La solution chloroformique additionnée d'une pastille de potasse ne doit pas se colorer en bleu après une simple ébullition (naphtol). Il faut pour cette réaction employer un chloroforme bien exempt d'alcool dont la présence hâterait la saponification et mettrait en liberté du naphtol qui colorerait en bleu la liqueur.

Il se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration jaune à froid, violette à chaud avec fluorescence verte.

Cette solution devient brune par l'acide azotique, violette, puis rouge, et bleue par ~~le~~ le nitrite de potasse.

Le sucre de canne colore la solution sulfurique en rouge violet — le glucose en violet-bleu.

Une solution ~~acétique~~ alcoolique d'acétone donne avec la solution sulfurique une coloration jaune.

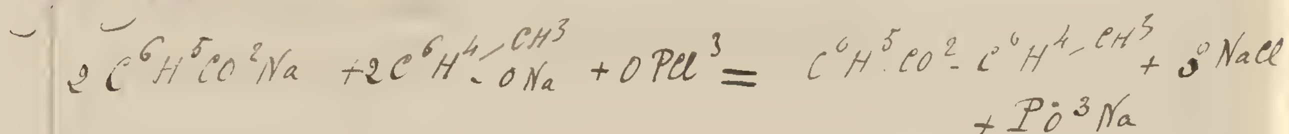
Benzoate de paracrésylol.



$C^6H^5-CO^2-C^6H^4.CH^3.$

Benzo-para-crésol.

Il a été proposé par Petit qui le prépare en traitant le benzoate de soude et le crésylate de soude dissous dans l'eau par l'oxychlorure de phosphore.



$$2C^6H^5CO^2Na + 2C^6H^4{<}^{CH^3}_{ONa} + OPCl^3 = C^6H^5CO^2-C^6H^4-CH^3 + 3NaCl + PO^3Na$$

C'est la méthode que nous retrouverons à propos des salols.

On épuise le résidu par l'alcool bouillant et on fait cristalliser le produit obtenu.

Il se présente en cristaux blancs, d'une odeur éthérée peu accentuée.

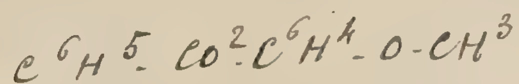
Il fond à 70-71.

Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid qui 4 p. 100 ~~[illegible]~~, un peu plus dans l'alcool à 60° à 90° qui en dissout 1,5 %.

Il se dissout très bien dans l'alcool bouillant, l'éther et le chloroforme.

Il se dissout dans l'acide sulfurique concentré, et cette solution donne avec l'azotite de potasse une coloration rouge qui passe au vert, et avec le bichromate de potasse une coloration verte

Benzoate de Gaïacol.


Benzoylgaiacol - Benzosol.

$C^6H^5 - CO^2 - C^6H^4 - O - CH^3$

Il a été preparé pour la première fois par Sahli en 1890, et introduit par Bengartz dans la thérapeutique.

On le prepare soit à chaud par l'action du chlorure de benzoyle sur le gaiacol, soit à froid par la méthode de Baumann :

On dissout le gaiacol dans un excès de soude et on ajoute une certaine quantité d'eau pour avoir une solution limpide, puis on introduit peu à peu le chlorure de benzoyle –
On laisse en contact 24 heures en agitant de temps en temps. On epuise la liqueur par l'ether qui par distillation abandonne le benzoate de gaiacol à l'état cristallisé.

On le purifie par cristallisation dans l'alcool à 95°.

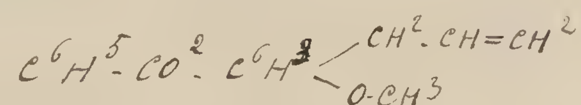
Il se presente sous forme d'une poudre blanche cristalline, fondant à 50°, presque insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid.

Très soluble dans l'alcool bouillant, l'ether le chloroforme.

Dissous dans l'acide sulfurique il donne une coloration verte par l'azotite de potasse – violette, melangée de vert et de bleu par le perchlorure de fer – rouge intense par le sucre de canne – rouge pourpre très intense par la solution alcoolique d'acétone. – violette passant au rouge et au vert par le reactif de Fröhde.

Benzoate d'eugénol.

Benzoyl-eugénol — Benzeugenol.



$C^6H^5\text{-}CO^2\text{-}C^6H^3\langle^{CH^2\text{-}CH=CH^2}_{O\text{-}CH^3}$

L'eugénol $C^6H^3\text{-}^{CH^2\text{-}CH=CH^2}_{OCH^3}\text{-}OH$ qui se trouve en grande quantité dans l'essence de girofles, ne diffère du gaiacol que par le remplacement d'un atome d'hydrogène par le groupe $CH^2\text{-}CH=CH$. Aussi a-t-on eu l'idée d'expérimenter l'eugenol et ses dérivés dans les cas où on emploie le gaiacol. Ils ne paraissent pas cependant s'être vulgarisés.

On prépare le benzoyleugénol par les méthodes ordinaires.

C'est un corps cristallisé en aiguilles incolores, inodores, d'une saveur amère.

Il fond à 70°.

A peine soluble dans l'eau, il se dissout dans l'alcool chaud, l'ether, le chloroforme.

Il se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une coloration rouge brunâtre, ce qui le différencie du ~~gaiacol~~ benzoate de gaiacol qui ne se colore qu'en jaune clair.

Ethers cinnamiques.

Les éthers cinnamiques sont peu employés. Ils se préparent comme les éthers benzoïques et ont des propriétés analogues.

Nous ne ferons que signaler deux d'entre eux :

le Cinnamate de gaiacol
— d'eugénol

Cinnamate de gaiacol.
Styracol



$C^6H^5-CH=CH-CO^2-C^6H^4-OCH^3$

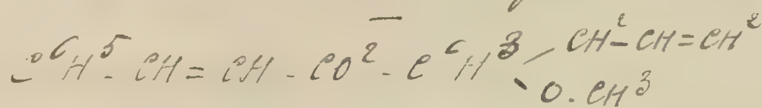
Il se présente sous forme de cristaux blancs en aiguilles, insolubles dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Il fond à 130°

Il se dissout dans l'acide sulfurique avec coloration jaune.

Cette solution donne avec l'acide azotique une coloration orangée, et avec l'azotite de potasse une coloration violette. Avec la solution alcoolique d'acétone on obtient des stries violettes.

Cinnamate d'eugénol



$C^6H^5-CH=CH-CO^2-C^6H^3 \begin{cases} CH^2-CH=CH^2 \\ O.CH^3 \end{cases}$

Aiguilles incolores, inodores, insipides, fondant à 90-91 — Insoluble dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme.

Il se dissout dans l'acide sulfurique avec une coloration <u>rouge brunâtre</u>.

Ethers salicyliques.

De tous les ethers phenoliques, les ethers salicyliques sont certainement les plus importants.

Le premier terme de la serie, le salicylate de phenyle ou salol est le plus employé.

A coté viennent se placer

les salicylates des cresylols, ortho, meta, para.
— naphtols α et β.

le salicylate du gaiacol

et quelques autres beaucoup moins employés:

le salicylate de resorcine
— thymol
— ~~de l'acide salicylique~~ du salol ou disalol
etc.

Avant d'entreprendre l'étude des ethers salicyliques, nous allons donner quelques détails sur la preparation industrielle de l'acide salicylique, détails necessaires pour la comprehension de certaines preparations du salol.

Preparation industrielle de l'acide salicylique.

On préparait autrefois l'acide salicylique par le procédé de Kolbe qui consistait à traiter le phenol sodé par un courant de gaz carbonique en elevant progressivement la temperature de 100 à 180°. On obtenait ainsi du salicylate de soude sodé et il distillait du phenol.

La theorie de cette préparation, inconnue au debut fut l'objet de nombreuses etudes qui aboutirent finalement à la modification du procédé.

A 100° le gaz carbonique donne avec le

phénol sodé donne du phenylcarbonate de soude.



$$C^6H^5ONa + CO^2 = C^6H^5\text{-}O\text{-}CO^2Na$$

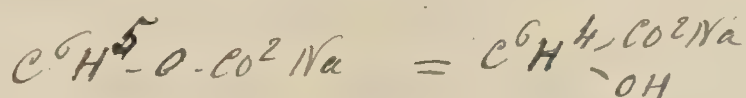
Sous l'influence de la chaleur ce dernier corps se decompose en ses elements



$$C^6H^5\text{-}O\text{-}CO^2Na = CO^2 + C^6H^5ONa$$

Il y a donc là un phenomène de dissociation qui fait qu'il y a toujours dans la masse du phenol sodé.

D'autre part sous l'influence d'une brusque elevation de temperature le phenylcarbonate de soude se transforme vers 180° en son isomere le salicylate de soude



$$C^6H^5\text{-}O\text{-}CO^2Na = C^6H^4\begin{matrix}-CO^2Na\\ -OH\end{matrix}$$

Mais ce salicylate de soude en presence du phenol sodé donne du salicylate de soude sodé et du phenol qui distille.



$$C^6H^4\begin{matrix}-CO^2Na\\ -OH\end{matrix} + C^6H^5ONa = C^6H^4\begin{matrix}-CO^2Na\\ -ONa\end{matrix} + C^6H^5OH$$

Il fallait donc éviter la presence du phenol sodé et pour cela il fallait d'abord transformer la totalité du phenol sodé en phenylcarbonate de soude et ensuite empecher la dissociation de ce phenylcarbonate de soude.

Schmitt résolut d'abord cette seconde difficulté en chauffant le phenylcarbonate de soude en vase clos. Dans ces conditions non seulement il n'y a pas dissociation mais la transformation du ~~sel~~ phenylcarbonate en salicylate s'effectue dès la temperature de 130°.

Puis il remarqua que le phenol sodé qui absorbe très lentement l'acide carbonique à la ~~tem~~pression ordinaire, l'absorbe au contraire très rapidement quant on augmente la pression.

Ce qui le conduisit a modifier son procédé de la façon suivante :

On introduit le phenol sodé bien sec dans un autoclave mis en communication avec une source d'acide carbonique sous pression (On emploie beaucoup maintenant l'acide carbonique liquide.) La reaction se produit avec degagement de chaleur il faut même refroidir l'appareil. Lorsque l'absorption est terminée, ce dont on est averti par le manomètre, on ferme la communication avec la source d'acide carbonique et on chauffe l'autoclave à 120-130° pendant quelques heures.

Après refroidissement la pression interieure n'a pas changé, le phenylcarbonate s'etant transformé integralement en salicylate de soude.

Il n'y a plus qu'à dissoudre le résidu dans l'eau bouillante et à decomposer par l'acide chlorhydrique qui met l'acide salicylique en liberté.

Ce procédé comporte une economie de soude et de combustible puisqu'on obtient du salicylate de soude au lieu de salicylate de soude sodé

(Avant Schmidt - 1885) Hentschel avait proposé de traiter le carbonate de phenyle par la ~~s~~ soude pour obtenir le phenyl carbonate de soude, lequel chauffé avec du phenol sodé donne du ~~carbonate~~ salicylate de soude sodé, ou mieux chauffé seul en autoclave donne du salicylate de soude. Ce dernier procédé est encore employé dans certaines usines :

On fait passer un courant d'oxychlorure de carbone dans une solution aqueuse de phenol sodé, on obtient un precipité de carbonate de phenyle



$$2\, C^6H^5OH + COCl^2 = CO\begin{matrix}-O-C^6H^5\\-O-C^6H^5\end{matrix} + 2\,HCl$$

Cet éther carbonique desséché est mélangé avec de la soude en proportions équimoléculaires et chauffé brusquement dans une cornue ~~muni d'un réfrigérant à reflux~~ à 170°-180°.

Il se forme d'abord du phénylcarbonate de soude qui sous l'influence de la chaleur se transforme en son isomère le salicylate de soude.



$$C^6H^5O\text{-}CO\text{-}OC^6H^5 + NaOH = C^6H^5\text{-}OH + C^6H^5\text{-}CO^3\text{-}Na$$



$$C^6H^5O\text{-}CO^2Na = C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2Na}$$

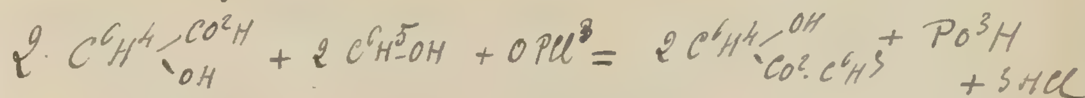
L'acide salicylique préparé par ces diverses méthodes n'est pas pur.

On le purifie en le dissolvant dans l'eau bouillante et ajoutant du carbonate de chaux. Il se forme du salicylate de chaux qui se dépose en beaux cristaux. On le décompose par un acide et on répète plusieurs fois le même traitement.

Préparation des éthers salicyliques des phénols.

Nous avons vu pourquoi on ne prépare pas les salols par le procédé général au moyen du chlorure de salicyle, dont la préparation est difficile et coûteuse.

Nencki a le premier tourné la difficulté en chauffant à 120°-130° un mélange à molécules égales de phénol et d'acide salicylique avec 1/2 molécule d'oxychlorure de ~~carbone~~ phosphore.



$$2\,C^6H^4{<}^{CO^2H}_{OH} + 2\,C^6H^5\text{-}OH + OPCl^3 = 2\,C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2.C^6H^5} + PO^3H + 3HCl$$

Telle est au moins la réaction totale.

On admet qu'il se forme d'abord du chlorure de salicyle qui réagit sur le phénol pour l'éthérifier

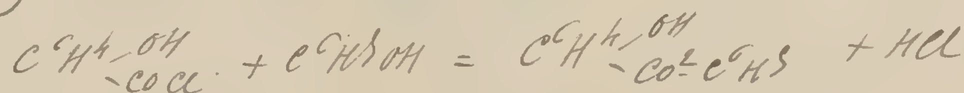
On peut dans cette reaction remplacer l'oxychlorure par le perchlorure de phosphore. Dans ce cas on opère un peu différemment

On chauffe d'abord 1 molecule d'acide salicylique avec 1 molécule de perchlorure de phosphore ; il se forme du chlorure de salicyle et de l'oxychlorure de phosphore



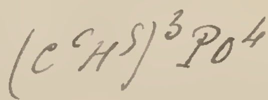
$$C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2H} + PCl = C^6H^4{<}^{OH}_{COCl} + OPCl^3 + HCl$$

On ajoute alors au mélange 2 molecules d'acide salicylique et 3 molecules de phenol et on chauffe à 120-130 on se retrouve dans le cas precedent. Les 2 molecules d'acides salicylique reagissent sur 2 molecules de phenol en presence de l'oxychlorure. Quant au chlorure de salicyle il reagit sur la dernière molecule de phenol pour donner du salol



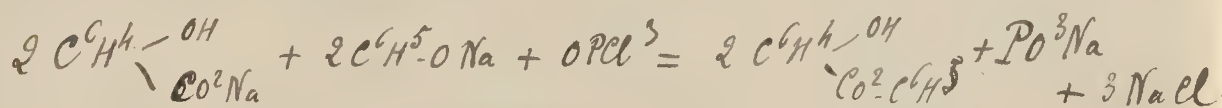
$$C^6H^4{<}^{OH}_{COCl} + C^6H^5OH = C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2-C^6H^5} + HCl$$

Ces deux procedés donnent naissance à de l'acide metaphosphorique qui à l'état libre a l'inconvenient de donner facilement des ethers phosphoriques



$$(C^6H^5)^3PO^4$$

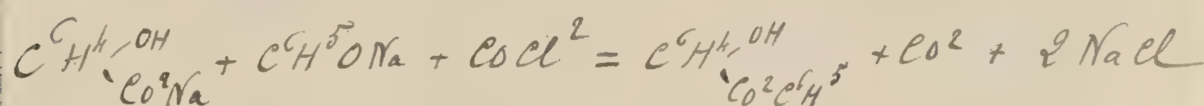
dont la formation constitue une perte. On peut éviter cet inconvenient en saturant et pour y parvenir il suffit d'employer le salicylate de soude ou le phenol sodé ou les deux en même temps.



$$2\,C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2Na} + 2C^6H^5\text{-}ONa + OPCl^3 = 2\,C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2-C^6H^5} + PO^3Na + 3\,NaCl$$

Mais les chlorures de phosphore sont coûteux, aussi les chimistes ont ils essayé d'employer d'autres agents de deshydratation, c'est ainsi qu'on a proposé l'oxychlorure de soufre, le bisulfate de potasse enfin l'oxychlorure de carbone

Ce dernier procédé est du à Eckenroth, il consiste à faire réagir le gaz phosgène sur un mélange en proportions équimoléculaires de salicylate de soude et de phénol sodé :



$$C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2Na} + C^6H^5ONa + COCl^2 = C^6H^4{<}^{OH}_{CO^2C^6H^5} + CO^2 + 2\,NaCl$$

On introduit le mélange de salicylate de soude et de phenol sodé dans une marmite de fonte émaillée, munie d'un agitateur et d'un réfrigérant ascendant. On fait arriver le gaz phosgène ; la réaction se produit avec un grand dégagement de chaleur ; lorsqu'elle se ralentit, on chauffe modérément pour l'achever. On remplace alors le refrigerant ascendant par un descendant et on entraîne par un courant de vapeur d'eau. L'éther salicylique passe à la distillation et se sépare sous forme d'huile qui ne tarde pas à cristalliser surtout si on l'amorce avec un cristal précédemment obtenu.

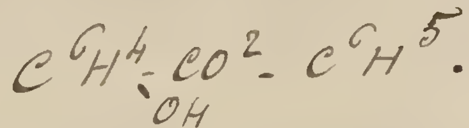
Tels sont les modes generaux de préparation des éthers salicyliques des phénols.

On les purifie en general par cristallisation dans l'alcool chaud ; ces corps étant beaucoup plus solubles à chaud qu'à froid dans l'alcool concentré.

Dans l'étude de chaque éther nous ne parlerons donc pas du détail de sa préparation puisque tout ce que nous venons de dire s'applique dans chaque cas particulier.

Salicylate de phénol.

Salol.



$$C^6H^4 {:}^{CO^2}_{OH} - C^6H^5.$$

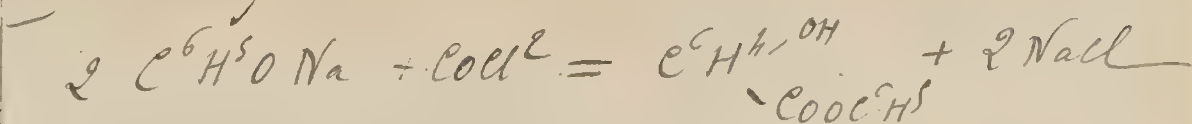
Le salol a été préparé pour la première fois par Nencki en 1886.

Nous venons de voir comment on le prépare. Industriellement on emploie pour sa préparation non pas l'acide salicylique pur, mais le salicylate de soude obtenu soit par le procédé Schmidt soit par le procédé Hentschel. On peut même ~~dans~~ combiner le procédé Hentschel avec le procédé Eckenroth.

Nous avons vu en effet que l'oxychlorure de carbone réagit sur le phénol sodé en donnant du salicylate de soude à la température de 160-180° et que d'autre part le salicylate de soude en présence de phénol sodé donne du salol par l'action du gaz phosgène. Il suffit donc d'empêcher le départ du phénol qui se produit dans le procédé Hentschel en employant un réfrigérant à reflux.

On introduit donc le phénol sodé avec un léger excès de soude dans une marmite munie d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux et on chauffe à 160-180°, on fait alors arriver le gaz phosgène. La réaction est très vive et se termine rapidement, elle peut être

exprimée par l'équation suivante.



$$2\ C^6H^5ONa + COCl^2 = C^6H^4{-OH \atop -COOC^6H^5} + 2\ NaCl$$

Un autre procédé de préparation particulier au ~~phénol~~ salol a été indiqué par Riedel. Il consiste à chauffer de l'acide salicylique à 160°-240°.

On peut admettre qu'une partie de l'acide salicylique se décompose en donnant du phénol et de l'acide carbonique



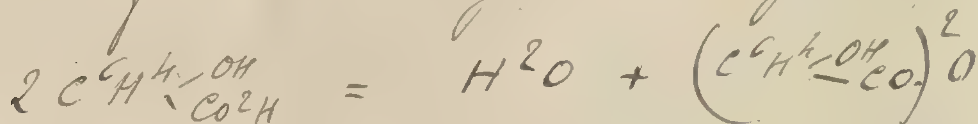
$$C^6H^4{-CO^2H \atop -OH} = C^6H^5OH + CO^2$$

et que l'acide salicylique non décomposé éthérifie le phénol formé.



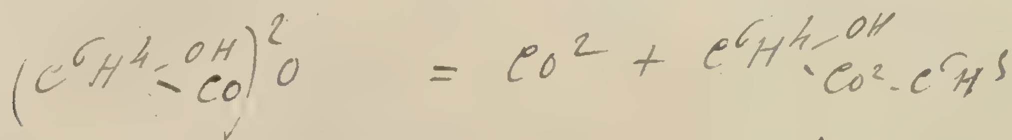
$$C^6H^4{-CO^2H \atop -OH} + C^6H^5{-}OH = C^6H^4{-OH \atop -CO^2{-}C^6H^5} + H^2O$$

Il est peut-être plus rationnel d'admettre qu'il se forme de l'anhydride salicylique



$$2\ C^6H^4{-OH \atop -CO^2H} = H^2O + \left(C^6H^4{-OH \atop -CO}\right)^2O$$

lequel se décompose pour donner du salol et de l'acide carbonique



$$\left(C^6H^4{-OH \atop -CO}\right)^2O = CO^2 + C^6H^4{-OH \atop -CO^2{-}C^6H^5}$$

En effet le rendement est presque théorique et il faudrait admettre dans la première hypothèse que ~~seulement~~ la moitié de l'acide salicylique et la moitié seulement se décompose en phénol et acide carbonique.

Quoi qu'il en soit dans cette réaction il se produit de l'eau qu'il est absolument nécessaire d'enlever au fur et à mesure qu'elle se forme, sa présence venant entraver la réaction.

On y parvient en reliant la cornue d'une part avec un aspirateur de l'autre avec une source d'un gaz inerte tel de l'acide carbonique.

Ce procédé paraît donner de bons résultats.

Propriétés.

Le salol se présente sous forme de cristaux blancs possédant une odeur aromatique

Il fond à 42° en un liquide incolore.

Il est insoluble dans l'eau froide, à peine soluble dans l'eau bouillante. Il se dissout dans 10 parties d'alcool à 95° et dans le tiers de son poids d'éther. Il est assez soluble dans le chloroforme, la benzine, la vaseline, les huiles, les essences, le phenol etc

Sa solution alcoolique se colore en violet par le perchlorure de fer.

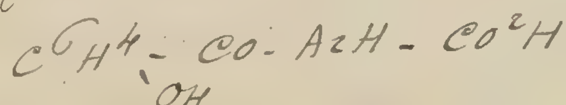
Chauffé avec de la soude ou de la potasse en solution étendue il se saponifie en donnant du salicylate de soude et du phenol iodé.

Cette réaction se passe aussi à l'intérieur de l'organisme lorsqu'on absorbe du salol (ou tout autre éther phénolique). Ce dédoublement se produit dans l'intestin sous l'influence du suc pancréatique. Mais ce n'est pas là le seul agent de saponification du salol.

Mr Patein a démontré que le salol employé comme pansement à la surface d'une plaie pénétrait dans l'organisme et s'y dedoublait, car on retrouve dans l'urine ses éléments constituants. Cette absorption est d'ailleurs assez rapide. Mr Patein conclut qu'elle se fait à la faveur de l'alcalinité du sang.

Nous pensons que cette explication est incomplète. Le salol en effet ne se saponifie pas à froid ou même à 37° sous l'influence des alcalis étendus il faut donc qu'une autre action intervienne et cette action est due certainement à un ferment soluble, peut-être analogue, peut être identique à la <u>lipase</u> découverte par Mr Henriot dans le sang et qui a la propriété de saponifier les graisses.

Quoi qu'il en soit le salol introduit dans l'organisme passe dans l'urine dédoublé en ses éléments. L'acide salicylique s'y retrouve à l'état libre et aussi à l'état d'acide salicylurique



$$C^6H^4 \genfrac{}{}{0pt}{}{-CO-AzH-CO^2H}{-OH}$$

le phénol à l'état d'éther sulfurique acide



$$C^6H^5-O-SO^3H$$

et aussi de glycuronate



$$CHO-CHOH.CHOH.CHOH-CO^2.C^6H^5$$

C'est ce qui explique ~~la rédu~~ pourquoi les urines des malades qui prennent du salol réduisent la liqueur de Fehling à l'ébullition, et dévient à <u>gauche</u> la lumière polarisée.

A la vérité la réduction n'est pas aussi franche qu'avec les urines qui contiennent du glucose et l'on obtient rarement un précipité d'oxydule de cuivre. Cependant dans certains cas on obtient une réduction

qui pourrait faire croire à la presence du glucose si l'on s'en tenait à cette réaction.

On a recours dans ce cas à la réaction de la phenylhydrazine. Ce corps donne avec le glucose de la phenylglucosazone ~~corps~~ insoluble dans l'eau et qui cristallise en belles aiguilles jaunes, caracteristiques, tandisqu'avec les glycuronates il donne un precipité amorphe.

Après avoir déféqué l'urine par le sous acetate de plomb, on en prend 15cc environ et on y ajoute 0gr,05 de chlorhydrate de phenylhydrazine et 0gr,20 d'acetate de soude. Le liquide prend une Coloration jaune, on chauffe au Bain-marie pendant 1/2 heure. Par refroidissement, il se forme un precipité qu'on examine au microscope.

S'il est cristallisé on conclut à la presence du glucose; s'il est amorphe, le precipité est dû à un glycuronate.

Dans certains cas on peut avoir le melange des deux, il est difficile dans ce cas de trancher la question par ce procedé; de plus, il est impossible de faire un dosage de sucre exact.

Lacroix Huntkiarbeyendrian (1) qui ~~avait~~ donné le procedé précédent indique dans ce cas le procedé suivant:

A 100cc d'urine on ajoute 1cc d'acide sulfurique et 50cc d'ether. On agite et on ~~laisse~~ reposer. On decante la liqueur etherée qui contient le phenol et l'acide salicylique, on l'evapore on reprend par l'eau et on y ajoute une goutte de perchlorure de fer en solution etendue

(1) Journ. de Ph. et de Ch.

on obtient alors dans le cas du salol une magnifique coloration violette.
La liqueur aqueuse contient le glucose

Ce procédé qui est très bon pour la recherche de l'acide salicylique ne permet cependant pas de doser le glucose dans l'urine d'un malade ~~contenant~~ ayant absorbé du salol.

Plusieurs fois nous l'avons expérimenté et toujours nous avons obtenu une réduction de la liqueur de Fehling après épuisement à l'éther alors que l'urine ne contenait pas de glucose. Ce procédé ne peut donc pas permettre de doser le ~~salol~~ glucose dans les urines salolées.

Nous avons étudié un procédé qui jusqu'ici nous a donné de très bons résultats ~~dans~~ avec les urines de malades ayant absorbé du salol et du benzonaphtol. Le temps ~~ne~~ nous a manqué pour étendre cette étude à tous les cas où les médicaments absorbés se retrouvent dans l'urine à l'état de glycuronates (phénols, alcools, camphre, chloral etc.) mais nous nous proposons de continuer nos recherches dans cette voie.

Voici comment nous opérons :

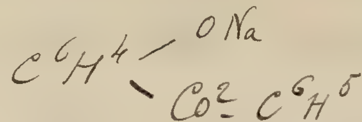
On prend 100 cc d'urine qu'on introduit dans un ballon avec 5 cc d'acide chlorhydrique. On porte à l'ébullition pendant 20 à 30 minutes. On laisse refroidir, on neutralise par le carbonate

de soude et on ajoute du chlorure de baryum en solution concentrée tant qu'il se fait un précipité. On filtre, on lave le précipité avec un peu d'eau, on réunit les liqueurs on alcalinise par le carbonate de soude et porte un instant à l'ébullition pour précipiter la baryte. Si on veut faire un dosage on évapore et on ramène le volume à 100^{cc}.

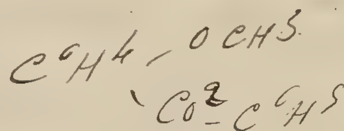
On peut alors dans cette liqueur rechercher et doser le glucose par la liqueur de Fehling ou par le polarimètre.

Nous nous sommes assurés par de nombreuses expériences que tout l'acide glycuronique était précipité par la baryte par ce procédé.

Le salol traité par le mercaptide de sodium en solution éthérée donne du salol sodé.


$$C^6H^4 \begin{matrix} - ONa \\ - CO^2 - C^6H^5 \end{matrix}$$

Ce corps traité par l'iodure de méthyle donne le méthylsalol


$$C^6H^4 \begin{matrix} - OCH^3 \\ - CO^2 - C^6H^5 \end{matrix}$$

On peut d'ailleurs obtenir ce corps en traitant un mélange d'acide salicylique et de phénol dissous dans l'alcool méthylique par l'oxychlorure de phosphore.

On a essayé en thérapeutique le salicylphénol qui est un isomère du salol. Michael l'a obtenu en ~~trai~~ chauffant à 120° de l'acide salicylique avec du phénol en présence de chlorure de zinc


$$C^6H^4 \begin{matrix} - OH \\ - CO^2H \end{matrix} + C^6H^5OH = C^6H^4 \begin{matrix} - OH \\ - CO - C^6H^4 - OH \end{matrix} + H^2O$$

Nous avons vu d'ailleurs que l'acide salicylique donnait

avec la résorcine un composé semblable.

Il est facile de caractériser le salol d'abord par ses propriétés physiques et aussi par les réactions suivantes indiquées par le Codex :

Le salol chauffé avec de la lessive de soude étendue se dissout en se saponifiant ; si on ajoute alors de l'acide chlorhydrique il se forme un précipité d'acide salicylique en même temps qu'il se dégage une odeur de phénol.

Nous avons vu que le salol est insoluble dans l'eau froide, cette propriété permet de constater la pureté du salol ou tout au moins l'absence dans le produit de phénol ou de salicylate de soude provenant d'une purification incomplète. En effet si on agite le salol avec 50 fois son poids d'eau froide, la liqueur filtrée ne doit pas se colorer par le perchlorure de fer et ne doit éprouver aucun changement par le nitrate d'argent (un précipité indiquerait la présence de chlorures) ni par l'azotate de baryte. (Un précipité indiquerait la présence de phosphate ou de métaphosphate provenant de l'action de l'oxychlorure de phosphore)

Cet essai qui est suffisant dans la plupart des cas ne renseigne pas sur la richesse en salol d'un produit impur. On peut d'ailleurs dans certains cas avoir à doser le salol dans certaines préparations telles que les gazes et les ouates au salol employées en chirurgie.

Barthe (1) a indiqué un procédé de dosage du salol qui consiste à saponifier le salol par un excès connu de lessive de potasse étendue et de doser

ensuite l'excès de potasse. Connaissant la quantité de potasse employée à la saponification on en déduit la quantité de salol contenue dans la prise d'essai.

Il se sert comme indicateur de la teinture de rose trémière qui vire au vert par les alcalis.

Salicylates des Crésylols

A chaque crésylol correspond un ether salicylique. On les prépare par les procédés généraux de préparation des ethers salicylique ; nous n'y reviendrons pas.

Parmi ces ethers le plus employé est le salicylate du para cresylol aussi appelé para-crésàlol.

C'est un corps cristallisé fondant à 36°, insoluble dans l'eau froide, soluble dans ~~l'eau chaude~~, l'alcool, l'éther.

Il est moins soluble dans l'eau chaude que le salol. Aussi agité avec 20 fois son poids d'eau chaude, il ne doit pas donner un soluté se colorant en violet par le perchlorure de fer

Nous donnons sous forme de tableau les reactions qui permettent de differencier les 3 salicylates de cresylols.

Tous les 3 en solution alcoolique se colorent en violet par le perchlorure de fer.

Ils sont tous solubles dans l'acide sulfurique concentré

	Ortho	Meta	Para
La solution sulfurique additionnée d'azotite de potasse prend une coloration	verte qui passe à l'orangé, puis au rouge	orange qui devient ~~rouge brun~~ verte puis brune	rouge qui devient verte
La même solution additionnée de reactif de Fröhde prend une coloration	violette qui devient bleue	bleue qui devient verte	bleue
~~Point de fusion~~			

Salicylates des Naphtols

On emploie en pharmacie les salicylates des naphtols α et β ; le premier sous le nom d'alphol, le second sous le nom de bétol. C'est ce dernier qui est le plus employé.

Le salicylate de naphtol α se présente en cristaux fusibles à 83° insolubles dans l'eau solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme

Le salicylate de naphtol β se présente en lamelles incolores, presque inodores, fusibles à 95° insolubles dans l'eau froide, solubles dans l'alcool (1 p. 140) l'éther, la benzine, très solubles dans le chloroforme.

Les deux isomères sont solubles dans l'acide sulfurique qu'ils colorent en jaune clair. Ces solutions additionnées d'acide azotique se colorent l'un et l'autre en vert.

D'autres réactions colorées ont été indiquées mais elles ne nous paraissent pas suffisamment nettes surtout pour différencier ces deux isomères.

Le Codex qui ne parle que du bétol indique un procédé qui est d'ailleurs applicable au salicylate de naphtol α.

Il consiste à saponifier le bétol par un soluté de soude à l'ébullition. Après refroidissement on ajoute à la solution de l'acide sulfurique, ~~le précipité est~~ qui précipite à la fois l'acide salicylique et le naphtol, on recueille le précipité sur un filtre, on le traite par une solution de carbonate de soude qui dissout l'acide salicylique qu'on peut ensuite caractériser, et laisse le naphtol. Il est dès lors facile de savoir en présence de quel naphtol on se trouve

en employant les réactions décrite à l'article naphtols.

Ajoutons que les éthers salicyliques des naphtols ne doivent pas céder d'acide salicylique libre à une solution de carbonate de soude; ce qui indiquerait la présence d'acide libre.

De plus dissous dans le chloroforme il ne doivent pas donner de coloration par addition d'une pastille de potasse; ce qui indiquerait la présence de naphtol libre. Cette coloration apparait si on porte un instant à l'ébullition.

Procédé de dosage des éthers des naphtols.

Nous avons essayé de généraliser ce procédé d'analyse des éthers du naphtol, ~~et~~ de l'étendre à tous les éthers phénoliques, et de le transformer en procédé de dosage.

Nos recherches sont restées infructueuses en ce qui concerne les éthers du phénol. Lorsqu'on cherche en effet à séparer l'acide du phénol par le carbonate de soude ce dernier enlève toujours une notable proportion de phénol. Nous avons remplacé le carbonate de soude, par le carbonate de potasse, puis par le carbonate d'ammoniaque et toujours le phénol s'est dissous. D'ailleurs il est déjà relativement soluble dans l'eau pure.

Mais en ce qui concerne les ~~naphtol~~ éthers des naphtols: benzoïque, salicylique, etc nous avons obtenu d'excellents résultats et le procédé du codex légèrement modifié peut devenir un procédé de dosage. Nous opérons de la façon suivante:

1 gr de l'éther à analyser est introduit dans un matras avec 50 cc de potasse alcoolique à 4 %, et porté au bain marie pendant un quart d'heure. La liqueur est ensuite évaporée à sec (toujours au bain marie) et le résidu repris par la plus petite quantité d'eau possible. (20 cc suffisent largement)

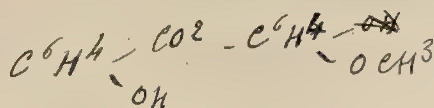
La solution est introduite dans une ampoule à décantation et acidulée franchement par l'acide chlorhydrique puis additionnée d'ether (1 fois ½ le volume de la solution) On agite fortement, l'acide et le naphtol mis en liberté passent <u>en totalité</u> dans l'ether.

On décante pour enlever la liqueur aqueuse, et on introduit alors dans l'ampoule une solution de carbonate de soude à 5% (2 fois le volume de la solution etherée) on agite vigoureusement, on laisse reposer on décante.

La liqueur aqueuse contient l'acide à l'état de sel. On le caractérise et on le dose à la methode ordinaire. (mise en liberté par un acide, epuisement à l'ether)

La liqueur etherée contient le naphtol qu'on caractérise et qu'on peut doser par simple pesée, ou par les autres procedés indiqués à l'article „naphtols„

Salicylate de Gaïacol.



$C^6H^4 \begin{array}{l} - CO^2 - C^6H^4 - OCH^3 \\ - OH \end{array}$

Salicylgaiacol.

Le salicylate de gaiacol se présente en aiguilles incolores, inodores, insipides. peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'ether et le chloroforme. Il fond à 65°.

La solution alcoolique se colore en violet par le perchlorure de fer.

Dissous dans l'acide sulfurique concentré il se colore en vert puis en bleu puis en rouge par l'azotite de potasse.

Cette même solution sulfurique additionnée de reactif de Fröhde donne des stries violettes qui deviennent vertes.

Salicylates de résorcine

La résorcine étant un phenol diatomique peut donner avec l'acide salicylique deux ethers

Le monosalicylate $C^6H^4 \begin{array}{l} - CO^2 - C^6H^4 - OH \;(1) \\ - OH \;(3) \end{array}$ s'obtient en traitant par l'oxychlorure de phosphore un melange equimoleculaire de resorcine et d'acide salicylique dissous dans le toluène. Il fond à 141°

Le disalicylate $C^6H^4 \begin{array}{l} - CO^2 - C^6H^4 OH \\ - CO^2 - C^6H^4 OH \end{array}$ s'obtient en fondant une molecule de resorcine avec 2 molecules d'acide salicylique, et traitant par l'oxychlorure de phosphore à la temperature de 120°. Le produit se solidifie et devient transparent. On le purifie par cristallisation dans l'alcool.

Il fond à 111°.

Ces deux corps sont peu employés.



Salicylate de thymol.

Salithymol.

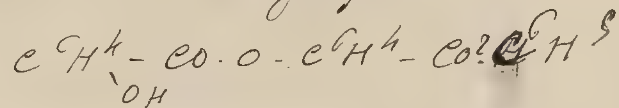

$C^6H^4(OH)-CO^2-C^6H^4-C^3H^7$

Poudre blanche cristalline, peu soluble dans l'eau soluble dans l'alcool. Il possède une saveur douceâtre. Il est facile à reconnaître parce que après saponification par la potasse alcoolique il dégage une odeur de thymol sous l'influence de l'acide chlorhydrique.

On peut encore après saponification par la potasse alcoolique évaporer à sec, et suivre la méthode indiquée pour les éthers du naphtol. On peut alors caractériser le thymol par la facilité avec laquelle il donne un précipité d'aristol sous l'action de l'iode en solution dans l'iodure de potassium.

Disalol.

~~Salicylate d'acide salicylique~~


$C^6H^4(OH)-CO.O-C^6H^4-CO^2C^6H^5$

On le prépare en fondant un mélange d'une molécule de phénol et deux molécules d'acide salicylique et traitant par l'oxychlorure de phosphore. Le produit de la réaction est liquide, on le lave avec une solution de carbonate de soude.


$$2\,C^6H^4(OH)-CO^2H + C^6H^5OH = C^6H^4(OH)-CO^2-C^6H^4-CO^2.C^6H^5$$

C'est donc du salol dans lequel la fonction phénol subsistante est éthérifiée par l'acide salicylique.

Ce corps est d'ailleurs sans intérêt au point de vue pharmaceutique.

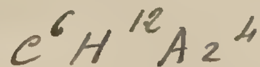
Aldéhyde-ammoniaques.



Hexaméthylène-amine



Urotropine, Formine, Hexamethylène tetramine.



$C^6H^{12}Az^4$

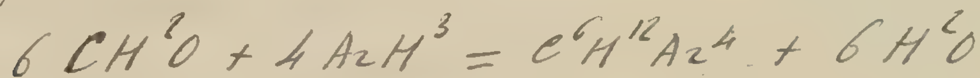
L'hexaméthylène amine ou hexaméthylène-tétramine a été découverte par Boutlerow, en 1860, en faisant réagir l'oxyméthylène $(CH^2O)^n$ sur l'ammoniaque. Ce savant lui donna pour formule $C^6H^{12}Az^4$ (1)

Elle s'écarte du type général des aldéhyde-ammoniaques dérivés des autres ~~amines~~ aldéhydes grasses. Tandisque ces derniers résultent de l'union directe de l'aldéhyde et de l'ammoniaque molécule à molécule, sans élimination d'eau :



$$R-CHO + AzH^3 = R-CH{<}^{OH}_{AzH^2}$$

l'hexaméthylène amine résulte de l'union de l'aldéhyde formique avec l'ammoniaque par élimination ~~d'eau~~ de tout l'oxygène aldéhydique selon l'équation suivante :

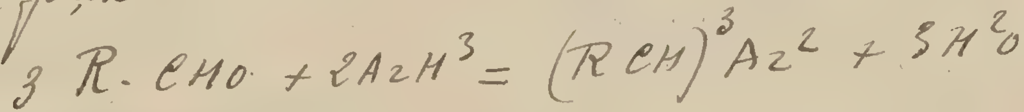


$$6\,CH^2O + 4\,AzH^3 = C^6H^{12}Az^4 + 6\,H^2O$$

L'un de nous a étudié cette réaction ; elle ne se fait pas instantanément comme dans la saturation de l'ammoniaque par un acide mais progressivement, comme dans une réaction lente. ~~(2)~~ Elle dégage d'ailleurs une quantité d'énergie exceptionnelle ; il a trouvé que chaque molécule d'ammoniaque en se combinant à l'aldéhyde formique dégage 16^{cal},6 c'est à dire plus qu'aucun acide minéral

(1) Rép. de Ch. pure 1860. p. 425

Dans la série aromatique, l'union des aldéhydes et de l'ammoniaque avec élimination d'eau est aussi la règle; mais on la formule généralement de la façon suivante:



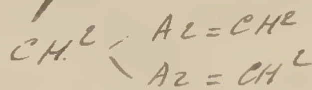
$$3\ R\text{-}CHO + 2AzH^3 = (RCH)^3 Az^2 + 3H^2O$$

Pour l'hexaméthylène amine, on doit prendre le double. M. Delépine, par la cryoscopie en milieu acétique a trouvé, en effet, pour poids moléculaire

$$M = 137$$

(la théorie demande 140). C'est ce qu'on trouve lorsque la solution est cryoscopée immédiatement; mais ce poids ne tarde pas à diminuer; par de nouvelles lectures on trouve des chiffres qui sont de plus en plus faibles, ce que l'auteur a attribué à une réaction donnant naissance à de l'acétate d'ammoniaque et de l'aldéhyde formique; réaction inverse de celle qui a donné lieu à la formation de l'hexaméthylène-amine (2)

Si nous insistons sur ce point c'est que l'hexaméthylène a figuré dans les séries médicales avec la formule $C^3H^6Az^2$ et le nom de méthylène diamine méthane



$$CH^2 \left< \begin{matrix} Az = CH^2 \\ Az = CH^2 \end{matrix} \right.$$

ou formine

Boutlerow qui la découvrit, l'obtenait en faisant passer l'ammoniaque sur le trioxyméthylène ou aldéhyde formique polymérisé

(2) Soc Chim t 11 p 549 1894

Il y a élimination d'eau. La base s'obtient ensuite facilement par cristallisation dans l'eau ou l'alcool.

L'aldéhyde formique qui fut longtemps un produit de laboratoire mais est devenu aujourd'hui un produit commercial permet de préparer facilement l'hexaméthylène amine. L'un de nous, ayant eu souvent l'occasion d'en préparer, recommande le procédé suivant:

A la solution ~~ammoniacale~~ commerciale telle quelle, c'est à dire à 40% on ajoute son volume d'ammoniaque à 22° par petites portions; il se fait à chaque addition un échauffement considérable en même temps que la liqueur devient bleue à cause de la petite quantité de cuivre qu'elle contient. Lorsque l'addition de toute l'ammoniaque est faite (et dans ces conditions il y en a un léger excès) on porte la liqueur à l'ébullition; elle devient incolore par suite de la réduction de l'oxyde de cuivre à l'état d'oxyde cuivreux en même temps l'excès d'ammoniaque s'élimine On concentre jusqu'à ce qu'il se forme des cristaux; quand ceux ci apparaissent on active l'évaporation par agitation continue; quand leur masse est telle qu'elle occupe à peu près ~~le tiers ou~~ le quart ~~du produit~~ ou le cinquième du volume du produit, on les jette sur un entonnoir relié à une trompe. Un lavage à l'alcool à 95° les donne parfaitement blancs.

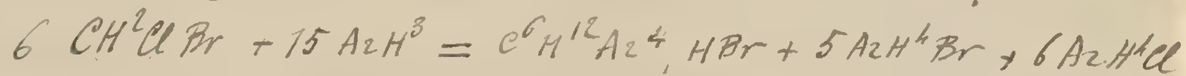
La liqueur filtrée ne dépose généralement pas de cristaux par ~~évaporation~~ refroidissement par ce que la solubilité de l'hexaméthylène-amine n'est pas plus grande à chaud qu'à froid. Le liquide

filtré est évaporé dans les mêmes conditions d'agitation, on enlève les cristaux au fur et à mesure qu'ils se forment. Quand on arrive à la fin de l'opération la liqueur devient jaune ou verte, mais les cristaux sont toujours blancs et le lavage à l'alcool chasse parfaitement l'eau mère qu'ils retiennent.

On dessèche ensuite les cristaux dans une étuve modérément chauffée ou dans une cloche à vide, au dessus de l'acide sulfurique; l'alcool imprégnant s'élimine rapidement.

1 Kg. d'aldéhyde formique fournit facilement plus de 300 grammes d'hexaméthylène amine. Il y a une légère perte due à l'entrainement de cette dernière par l'eau bouillante, perte qu'on pourrait atténuer en faisant l'évaporation dans le vide, mais la rapidité du procédé ci-dessus compense largement cette perte. Si on veut avoir l'hexaméthylène amine en beaux cristaux, on peut la faire cristalliser dans l'alcool ou le chloroforme.

L'hexaméthylène amine se forme quand on prend, non pas l'aldéhyde formique mais les dérivés halogénés CH^2ClBr, CH^2Cl^2. M. Delépine a fait voir que l'action de l'ammoniaque alcoolique sur ces deux corps a lieu d'après les équations suivantes (1) :



$$6\ CH^2ClBr + 15\ AzH^3 = C^6H^{12}Az^4, HBr + 5\ AzH^4Br + 6\ AzH^4Cl$$



$$6\ CH^2Cl^2 + 15\ AzH^3 = C^6H^{12}Az^4, HCl + 11\ AzH^4Cl$$

Ces réactions sont totales, mais ne sont intéressantes

(1) Soc. Chim. 11. p. 549.

qu'en ce qu'elles montrent que les corps CH^2O ou CH^2RR' appartenant au type bisubstitué du méthane conduisent par l'action de l'ammoniaque à la même amine. Elles ne constituent pas un mode de préparation de l'hexaméthylène-amine.

Propriétés.

C'est une substance incolore, inodore, quand on l'a bien desséchée avant de la mettre en flacons; mais prenant, si elle est humide, une odeur désagréable de méthylamines

Elle possède une saveur sucrée chaude, très marquée, non désagréable.

Elle cristallise non pas en rhomboèdres, mais en dodécaèdres rhomboïdaux (Delépine)

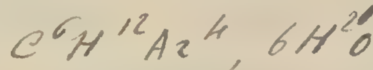
Elle ne fond pas, mais chauffée vivement elle se volatilise et on voit se déposer sur les parties froides de petits cristaux brillants qui sont des dodécaèdres rhomboïdaux d'hexaméthylène amine non altérée.

Elle est très soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool, le chloroforme, la benzine, presque insoluble dans l'éther.

100 parties d'eau	en dissolvent	81.30 p.	à 12°
— alcool	—	3.22	—
— chloroforme	—	8.09	—

(Delépine)

La solution aqueuse refroidie vers 0° donne de grands cristaux rappelant l'aspect du sel de nitre. C'est un hydrate



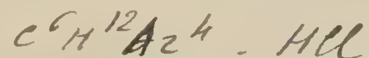
$C^6H^{12}Az^4, 6H^2O$

(Delépine)

qui s'est formé. Cet hydrate est fort peu stable; à 14°.15° il se détruit en donnant de l'hexaméthylène amine qui cristallise et un liquide qui est une solution aqueuse de la même base.

L'hexaméthylène amine donne des sels dont la préparation est assez simple : on dissout la base dans l'alcool fort et on y ajoute l'acide en quantité théorique. Le sel se précipite aussitôt ; on l'essore on le sèche rapidement dans le vide.

On a préparé les sels suivants

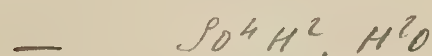

$C^6H^{12}Az^4 . HCl$

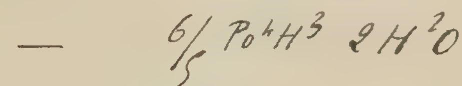

— $. AzO^3H$


— $. 2AzO^3H$


— $\frac{1}{2} SO^4H^2$


— SO^4H^2


— $SO^4H^2 . H^2O$


— $\frac{6}{5} PO^4H^3 \; 2H^2O$

etc

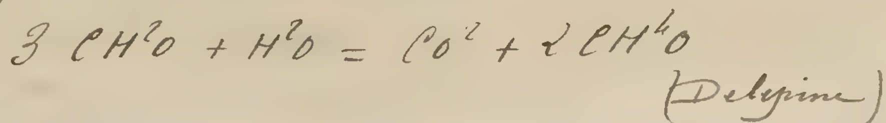
Ils ont tous une saveur acide non désagréable, sont très solubles dans l'eau, s'y dissocient en partie surtout les sels les plus acides, sont acides au tournesol à la phtaléine de toute la valeur de l'acide qu'ils contiennent.

Si on fait réagir un acide à chaud sur l'hexaméthylène amine on obtient un sel ammoniacal et de l'aldéhyde formique : l'hexaméthylène amine retourne à ses générateurs. Toutefois, si on opère de façon à maintenir le contact de l'aldéhyde avec le sel ammoniacal formé, on obtient une réaction toute différente : il se dégage de l'acide carbonique et l'ammoniaque se méthyle (1)

Cette réaction due à Plöchl sert à préparer les méthylamines. On peut la rapporter quant à sa cause initiale, au dédoublement de l'aldéhyde formique par l'eau

(1) Berichte. 21. p. 2117.

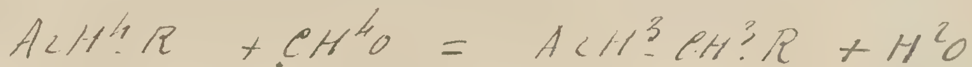
selon l'équation :



$$3\,CH^2O + H^2O = CO^2 + 2\,CH^4O$$

(Delépine)

L'alcool méthylique naissant, engendré par l'aldéhyde, s'unit au sel ammoniacal et forme un sel de méthylamine :



$$AzH^4.R + CH^4O = AzH^3.CH^3.R + H^2O$$

L'hexaméthylène amine se combine au brome, à l'iode pour donner des produits d'addition bi et tetra halogénés.

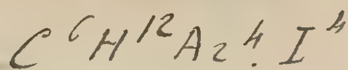
Le bibromure se forme très facilement : une solution aqueuse à 1/5000 donne un précipité sensible avec l'eau de brome. Abandonné humide sur un filtre ce précipité devient cristallin. (Delépine)

Cette réaction est une des plus sensibles de l'hexaméthylène amine et permet de la retrouver dans l'urine.

Dans une expérience personnelle, nous avons observé 1/4 d'heure après l'ingestion de 1 gr d'hexaméthylène amine que l'urine émise troublait déjà abondamment par l'eau de brome. Une heure après, l'urine additionnée d'eau de brome se prend presque en masse. L'addition de ce réactif doit être faite goutte à goutte, on voit alors au point où tombe la goutte, un nuage jaune qui disparaît dans la masse par agitation mais le précipité ne tarde pas à être persistant. On cesse l'addition du réactif lorsque le liquide surnageant commence à se colorer en rouge. Le précipité recueilli sur un filtre et abandonné à l'air cristallise en petites lamelles jaune d'or.

L'hexaméthylène-amine précipite par une foule de réactifs : sels mercuriques, argentiques, cupriques, sels de platine, iodure double de bismuth et de potassium, réactifs d'alcaloïdes en général, phénols etc. mais ces corps n'ont surtout qu'un intérêt scientifique.

Iodoformine.



$C^6H^{12}Az^4.I^4$

Ce corps a été décrit par Horton et essayé en thérapeutique par M. Reynier, sous le nom d'iodoformine avec la formule $C^3H^6Az^2I^2$.

C'est une poudre rougeâtre insoluble dans l'eau et qui cède facilement son iode.

On la prépare en ajoutant à l'hexaméthylène en solution aqueuse un excès d'iode dissous dans l'iodure de potassium.

Traitée par l'hyposulfite elle abandonne facilement tout son iode.

Il existe un autre iodure $C^6H^{12}Az^4I^2$ également décrit par Horton.

Enfin nous avons observé que l'addition d'aldéhyde formique à une solution de chlorhydrate d'ammoniaque et d'iode iodurée ou simplement à une solution d'iodure d'ammonium iodurée donnait lentement naissance à des produits cristallisés de couleur mordorée, ayant pour formule $C^6H^{12}Az^4.\dot{I}H.CH^2O.\ I^3$ ou $\dot{I}^4$ suivant la concentration de l'iode dans les dissolvants.

Ces corps ne cèdent à l'hyposulfite que I^3 ou I^4 l'iode de $\dot{I}H$ n'est pas attaqué. En outre ces substances présenteraient l'avantage qu'après le départ de l'iode on obtient



$CH^2O + C^6H^{12}Az^4.\dot{I}H$

et, d'après ce que nous avons dit des sels, l'iodhydrate, peut à son tour fournir une nouvelle dose (mais faible car la réaction inverse se fait) d'aldéhyde formique (inédit)

Tandis qu'au contraire l'iodoformine, après départ de l'iode donne naissance à la seule hexaméthylène amine, corps très stable.

Bromethyl-formine et Jodéthylformine.

Bromethylate – Jodethylate
d'hexaméthylène amine.

En tant que base l'hexaméthylène amine s'unit aux éthers minéraux pour donner des sels qui sont dans ce cas des sels d'ammoniums quaternaires (Delépine)

La préparation de ces sels se fait très facilement en chauffant doucement une solution alcoolique ou chloroformique d'hexaméthylène amine avec l'éther voulu. Il se fait bientôt un corps parfaitement cristallisé blanc qu'on essore à la trompe et lave au chloroforme pour l'avoir pur.

C'est ainsi qu'on a préparé :

$C^6H^{12}Az^4 . CH^3I$ iodomethylate }
— $. C^2H^5I$ iodethylate } Wohle
— $. \frac{1}{2} C^2H^2I^2$ }

— $. C^2H^5Br$ Bromethylate Trillat

— $C^5H^{11}I$ }
— C^3H^5I } Delépine
— C^7H^7Cl }

— $CH^3 . AzO^3$ } Delépine
— $C^3H^6Br . Br$ [bromure de triméthylène] } (inédit)

Ces corps d'après les publications médicales faites sur ce point, auraient pour formule
$C^3H^6Az^2 . RR'$

Nous avons déjà dit que la formule de l'hexa-

méthylène amine est $C^6H^{12}Az^4$ et les corps que l'on a analysés jusqu'ici sont du type $C^6H^{12}Az^4.R.R'$.

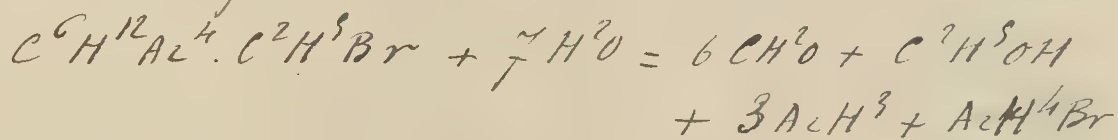
Parmi ces combinaisons, M. Féré a essayé l'iodéthylate sous le nom

d'iodéthylformine

et le ~~...~~ brométhylate sous le nom de :

brométhylformine.

D'après cet auteur ce dernier corps agit par son dédoublement en bromure alcalin, formol et alcool.



$$C^6H^{12}Az^4.C^2H^5Br + 7H^2O = 6CH^2O + C^2H^5OH + 3AzH^3 + AzH^4Br$$

Cette hypothèse nous paraît fort peu plausible car la décomposition des sels ~~ammoniacaux~~ d'ammoniums de l'hexaméthylène amine ne se fait que par les acides assez concentrés et donne une amine primaire correspondant à l'alcool dont on emploie l'éther, de l'aldéhyde formique et le sel ammoniacal.

Chimiquement, cette ~~modi~~ réaction constitue même avec les modifications apportées par M. Delépine un très bon procédé de préparation des amines primaires. (1)

(1) Soc. Chim. 13 p. 335 — 17 p. 290.

Chloral-ammoniaque.



$$CCl^3 - CH \begin{matrix} OH \\ AzH^2 \end{matrix}$$

Ce corps peu employé jusqu'ici résulte de l'union molécule à molécule de l'aldéhyde trichlorée avec l'ammoniaque.



$$CCl^3 - CHO + AzH^3 = CCl^3 - CH \begin{matrix} OH \\ AzH^2 \end{matrix}$$

On l'obtient facilement en faisant passer un courant de gaz ammoniac dans le chloral sec ; mais il est préférable d'après R. Schiff (1) de dissoudre le chloral anhydre dans une fois 1/2 son poids de chloroforme et de faire passer le courant gazeux dans la solution refroidie par un mélange de glace et de sel. On obtient une masse blanche fusible à 62°-64°

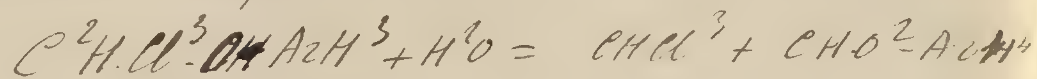
(1) Berichte 1877 p. 105.

Chloralimide.



$$CCl^3 - CH = AzH$$

Personne avait observé que l'eau dédouble le[1] chloral ammoniaque en chloroforme et formiate d'ammoniaque



$$C^2H.Cl^3.OH.AzH^3 + H^2O = CHCl^3 + CHO^2-AzH^4$$

Mais si on chauffe le chloral ammoniaque à 100° en l'absence de l'eau la décomposition est différente. (Pinner et Fuchs) (2)

Il se fait au lieu de formiate d'ammoniaque de la formiamide



$$CCl^3 - CHO.AzH^3 = CHCl^3 + CHO-AzH^2$$

ainsi que des produits que ces auteurs n'ont pas définis, mais dont l'étude a été faite par M.M. Béhal et Choay

la chloral-imide

la chloral formiamide

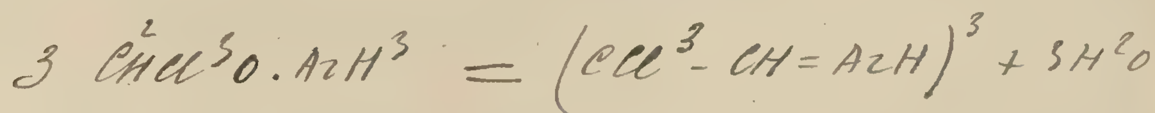
Pour préparer la chloral-imide, M.M. Behal et Choay emploient comme déshydratant le chloral anhydre.

On fait réagir à 100° les deux substances : chloral ammoniaque et chloral anhydre ; il distille du chloroforme ; le résidu épais et jaune obtenu est délayé dans son poids d'alcool à 90°. On essore ensuite à la trompe. La masse cristalline obtenue est lavée à l'eau, pour enlever le chlorure d'ammonium, puis

(1) Soc. Chim. 14. p. 381
(2) Berichte 10. p. 1068.

repris par ~~avec~~ 10 fois son poids d'alcool. Le dissolvant laisse déposer des aiguilles de chloral imide qu'on purifie par cristallisation dans la benzine additionnée d'alcool absolu.

La réaction est la suivante.



$$3\ C^2HCl^3O.AzH^3 = (CCl^3-CH=AzH)^3 + 3H^2O$$

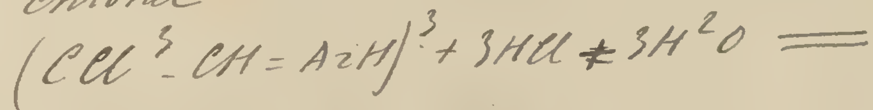
La cryoscopie conduit à la formule

$$(CCl^3-CH=AzH)^3$$

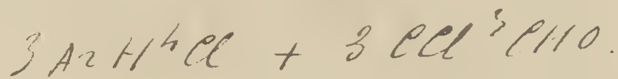
Le chloral imide se présente sous forme de cristaux orthorhombiques, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'ether, la benzine, le chloroforme, l'acide acetique et les corps gras.

Elle fond à 150-155 sans décomposition. L'eau à 170-180 la decompose en donnant d'abord du chloral ammoniaque qui se dédouble en chloroforme et formiate d'ammoniaque lesquels donnent ensuite naissance à de l'acide chlorhydrique, de l'ammoniaque, de l'acide formique et de l'acide carbonique

Les acides minéraux la détruisent rapidement à chaud, lentement à froid en donnant un sel ammoniacal et du chloral



$$(CCl^3-CH=AzH)^3 + 3HCl + 3H^2O =$$



$$3\ AzH^4Cl + 3\ CCl^3CHO.$$

Mais les acides organiques ne produisent pas ce dédoublement.

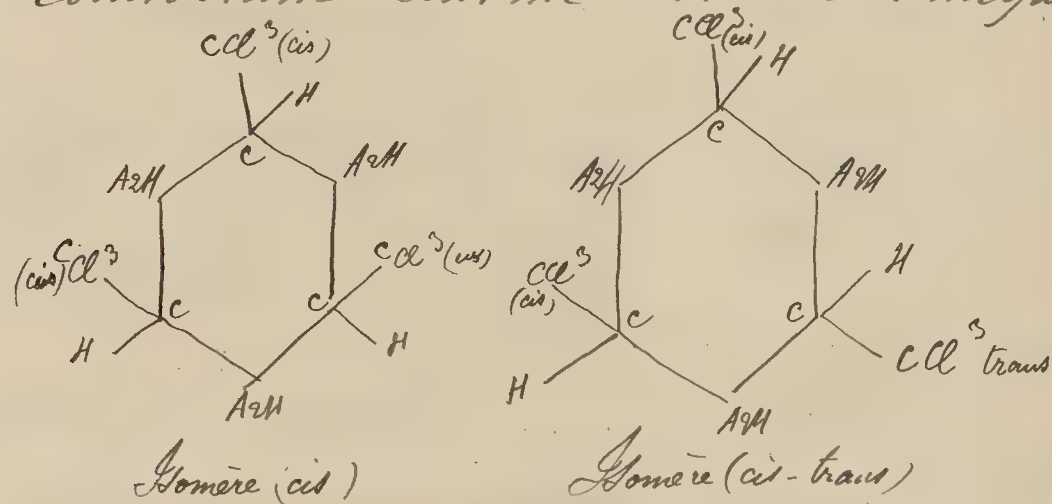
C'est un corps qui au point de vue thérapeutique peut remplacer le chloral.

Il possède un isomère que MM. Behal et Choay ont retiré des eaux mères de sa préparation.

On l'obtient par cristallisation du produit précipité de ces eaux mères par l'eau.

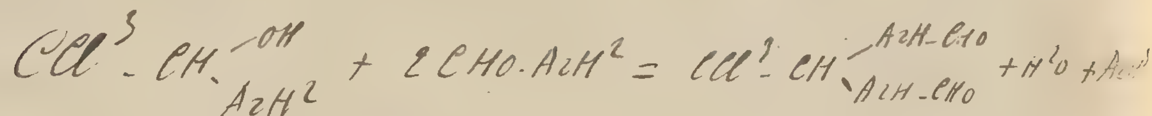
L'isochloralimide fond à 105°-106°

On peut concevoir ces deux isomères en les considérant comme stéréochimiques



Les deux imides possèdent d'ailleurs les mêmes propriétés chimiques générales.

Enfin dans les eaux impures obtenues dans le lavage primitif du produit de la réaction par l'alcool on extrait la chloraldiformiamide qu'on peut supposer provenir de l'action de la formiamide sur le chloral-ammoniaque non encore décomposé.



$$CCl^3-CH\begin{matrix}-OH\\ AzH^2\end{matrix} + 2CHO\cdot AzH^2 = CCl^3-CH\begin{matrix}AzH-CHO\\ AzH-CHO\end{matrix} + H^2O + AzH^3$$



Aldéhydes

et Acétones —



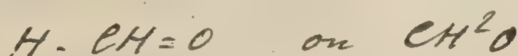


Aldéhyde formique.

Méthanal, aldéhyde méthylique, oxyde de méthylène, formaldéhyde ; formol formaline (en Allemagne).

Pour les polymères : Trioxyméthylène, triformol Paraformaldéhyde.

L'aldéhyde formique est l'aldéhyde la plus simple, le premier terme de toutes les aldéhydes : elle contient le groupement fonctionnel aldéhydique CHO uni à l'hydrogène ; Sa formule est donc



$$H-CH=O \quad \text{ou} \quad CH^2O$$

De là le nom d'oxyde de méthylène. La nouvelle nomenclature l'appelle **methan-al**. Formol est une expression médicale, abrégée mauvaise en ce sens que la terminaison ol est réservée aux alcools et aux phénols.

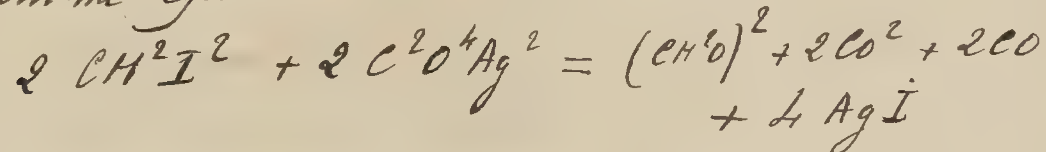
La caractéristique de l'aldéhyde formique est la facilité de polymérisation.

On admet le plus souvent que le polymère solide a pour formule $(CH^2O)^3$ et on le désigne sous le nom de trioxyméthylène.

L'étude de l'aldéhyde formique comprend à la fois celle de l'aldéhyde gazeuse, celle de l'aldéhyde dissoute, enfin celle du trioxyméthylène. Ces trois questions ne peuvent guère être séparées.

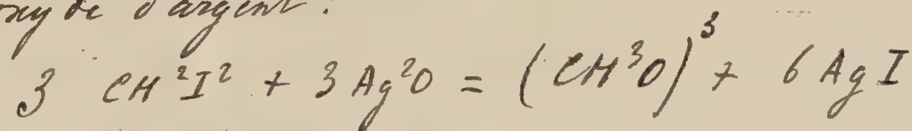
Modes de formation. Le premier produit qui ait été préparé est l'aldéhyde polymérisé. Boutlerow en faisant réagir à une douce chaleur un mélange d'une molécule d'acétate d'argent avec une molécule d'iodure de méthylène dilués par du verre pilé, obtint sur les parois du récipient un produit blanc provenant de la condensation des gaz et des vapeurs qui s'étaient formées. Il le pressa dans du papier, le lava à l'éther, puis à l'alcool et à l'eau et après dessication sur l'acide sulfurique, le sublima (1).

Il lui reconnut ainsi la composition CH^2O mais lui attribua la condensation $(CH^2O)^2$ d'où le nom de <u>di</u>oxyméthylène d'après une densité de vapeur fautive que A. W. Hofmann corrigea. Il donna comme équation de la réaction



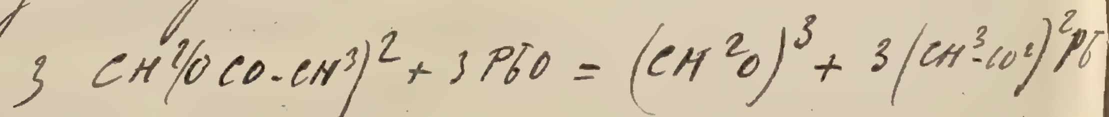
$$2\ CH^2I^2 + 2\ C^2O^4Ag^2 = (CH^2O)^2 + 2CO^2 + 2CO + 4\ AgI$$

Il obtint de même l'oxyméthylène par l'action de l'iodure de méthylène ~~par~~ l'oxyde d'argent :



$$3\ CH^2I^2 + 3\ Ag^2O = (CH^3O)^3 + 6\ AgI$$

ou encore de l'acétate de méthylène sur l'oxyde de plomb.

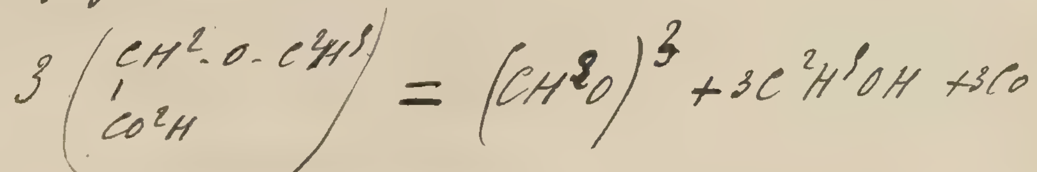


$$3\ CH^2(OCO\text{-}CH^3)^2 + 3\ PbO = (CH^2O)^3 + 3\,(CH^3\text{-}CO^2)^2Pb$$

Boutlerow signala la volatilité de l'oxyméthylène avec production de vapeurs irritantes. Sa dissolution par une ébullition prolongée avec l'eau, et sa puissance réductrice envers les oxydes de Cuivre et d'argent

(1) Annalen. 111 p. 242 (1899)

En 1866 Heintz (1) donna un procédé de préparation un peu plus pratique que les précédents : distillation de l'acide éthylglycollique



$$3\begin{pmatrix} CH^2-O-C^2H^5 \\ | \\ CO^2H \end{pmatrix} = (CH^2O)^3 + 3C^2H^5OH + 3CO$$

Heintz appelle aussi ce corps dioxyméthylène.

Deux ans plus tard, Hofmann (2) obtenait l'aldéhyde méthylique à l'état de dissolution très diluée par le procédé suivant qui modifié successivement est devenu un procédé industriel.

Il prenait un flacon tubulé de 2 litres contenant de l'alcool méthylique légèrement chauffé sur une hauteur de 5^cm environ. Par l'une des tubulures, affleurant presque à la surface de l'alcool, il faisait arriver de l'air ; à la seconde tubulure il adaptait un bouchon supportant une spirale de platine arrivant à la surface de l'alcool ; la troisième tubulure en relation avec un réfrigérant conduisait les gaz et les vapeurs dans des récipients en communication avec un aspirateur.

En chauffant la spirale de platine au rouge et faisant passer de l'air, il obtenait des vapeurs très irritantes et dans le récipient il vit se condenser un liquide ayant les propriétés des aldéhydes.

C'était une solution très étendue d'aldéhyde dans l'alcool méthylique.

Cette méthode de préparation, donnée en 1868 a été modifiée par ~~H~~ Volhard (3)

(1) Soc. Chim. 6. p. 211
(2) id 10 p. 251
(3) id 24 p. 175

en 1875. Hoffmann y revint en 1879 (1) ; il faisait passer les vapeurs d'alcool et d'aldéhyde dans un tube de platine contenant des fils de platine ; le liquide obtenu, marquant jusqu'à 5% d'aldéhyde était distillé en partie pour chasser l'alcool non oxydé et le résidu congelé

En 1882 Tollens remplaca le tube de platine, tout en conservant la spirale, par un tube de verre de Bohème. Pour concentrer l'aldéhyde il en distillait les 5/6 ; l'aldéhyde restait dans le résidu (2). Dans toutes ces opérations les rendements étaient faibles On obtenait au plus 2% d'aldéhyde brute pour 100 d'alcool.

En 1886 Loew (3) recommanda de faire passer très rapidement de l'air saturé de vapeurs d'alcool méthylique sur de l'oxyde de fer ou de cuivre chauffé au rouge sombre et obtint ainsi avec la plus grande facilité de l'aldéhyde à 15%. C'est après s'être ainsi procuré l'aldéhyde en grande quantité qu'il put aborder l'étude de la transformation de ce corps en sucre réducteur.

Les perfectionnements apportés par Loew étaient importants, mais le rendement était toujours faible et la disposition même de l'appareil, exposait à des explosions assez graves par suite du mélange des vapeurs d'alcool méthylique avec l'air.

L'appareil breveté par Trillat est moins dangereux et fournit une solution beaucoup plus concentrée : Il est construit pour ainsi dire, comme un bec Bunsen, dans la partie inférieure duquel

(1) Berichte 11. p. 1685
(2) id 15. p. 1629
(3) Journ. für Pr. Ch. 33 p. 321-352.

se trouverait un cylindre de substances poreuses (coke ou toile de cuivre). L'orifice par lequel arriverait le gaz (qui est ici remplacé par des vapeurs d'alcool méthylique sous pression) a une forme telle que le jet de vapeur soit conique et entraîne avec lui une grande quantité d'air, qui variera avec l'ouverture donnée à la virole.

La proportion d'air mélangé à l'alcool dans la section droite du cône dépend également de la distance de cette section au sommet. On peut donc régler l'oxydation de l'alcool, non seulement en manœuvrant la virole, mais encore en déplaçant le cylindre de matière poreuse.

L'alcool méthylique est chauffé sous pression dans une chaudière en cuivre. Le courant d'air pouvant être supprimé les explosions ne sont plus à craindre.

Lorsque les vapeurs d'alcool se dégagent par l'orifice conique, on allume le jet en fermant la virole; puis on ouvre celle ci en réglant l'arrivée de l'air de telle sorte que la flamme devienne invisible mais que le cylindre poreux reste toujours rouge. Les vapeurs dégagées sont reçues dans des condenseurs appropriés.

Cet appareil fournit du premier jet une solution de formol à 40% qui est suffisamment pure pour pouvoir être employée directement.

Telles sont les étapes suivies dans la préparation de ce corps. Aujourd'hui le procédé Trillat permet de livrer une solution d'aldehyde formique à 40%, précieuse tant pour les applications industrielles ou hygiéniques que pour les recherches scientifiques.

Propriétés

Le vrai corps aldéhyde formique CH^2O, correspondant à l'aldéhyde ordinaire $CH^3\text{-}CHO$, est à la température ordinaire un gaz d'odeur vive et extrêmement irritante. Sa densité de vapeur correspond exactement à la formule

$$CH^2O = 30 \qquad \text{Hoffmann.}$$

Mais ce qui caractérise cette aldéhyde, c'est qu'elle ne subsiste que fort peu de temps à la température ordinaire ; elle se polymérise en prenant l'état solide, désigné sous le nom ~~d'aldéhyde ordinaire~~. de trioxyméthylène.

Cette transformation dégage pour une molécule de CH^2O. 15 calories (Delépine.)

L'aldéhyde formique gazeuse a pour chaleur de formation

$$C + H^2 + O = CH^2O + 25^{cal},4$$

C'est un nombre extrêmement faible et qui donne à ce corps une allure indépendante toute particulière, qui lui donne, en somme, une énergie de réaction qu'on ne retrouve pas dans les autres termes.

Cette énergie accumulée peut être l'origine d'une multitude de transformations et si l'on admet avec la plupart des physiologistes qu'elle est le terme de la ~~réaction~~ réduction de l'acide carbonique sous l'influence solaire dans l'acte chlorophyllien,

$$CO^3H^2 = CH^2O + O^2$$

On voit que les radiations solaires ont amené la molécule carbonée à un potentiel très élevé et que la plante profitera non seulement des produits qui résulteront de ses transformations ultérieures, mais encore de toute la chaleur dégagée dans ces transformations, chaleur qui lui permettra au besoin de faire des synthèses endothermiques.

Pour revenir à l'aldéhyde formique, rappelons que Kékulé l'a liquéfiée en faisant arriver le gaz dans un mélange ~~ref~~ d'acide carbonique solide et d'éther. L'un de nous a montré qu'on pourrait la liquéfier assez facilement par le froid obtenu par le chlorure de méthyle traversé par un courant d'air.

C'est un liquide bouillant à -21°, incolore, plus léger que l'eau, dégageant des vapeurs vives et piquantes insupportables. Il peut se conserver assez longtemps à cette température, mais déjà à -21° il se polymérise. En l'amenant à la température ordinaire, cette polymérisation se fait avec crépitement et dégagement de chaleur.

L'aldéhyde gazeuse se dissout très facilement dans l'eau, l'alcool méthylique et l'alcool éthylique en dégageant beaucoup de chaleur. Ainsi la dissolution dans l'eau, dégage par molécule 15 cal. - Ces solutions constituent comme on le verra plus loin, de vraies combinaisons; mais si on dirige le gaz dans du chloroforme, de la benzine à la température de -23°, on peut l'y dissoudre en abondance; par réchauffement ces solutions bouillent comme une solution sursaturée de gaz; l'aldéhyde se polymérise un peu plus loin ou se répand dans l'atmosphère. En même temps, la portion restée dissoute se polymérise dans le liquide même, en raison de la grande ~~quantité~~ ~~de~~ chaleur de ~~com~~ polymérisation, plus grande ici que la chaleur de dissolution.

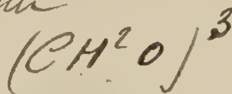
Pour produire l'aldéhyde gazeuse, on part du trioxyméthylène; celui-ci est lui même obtenu en additionnant la solution

commerciale à 40 % d'un quart de son volume d'acide sulfurique. Au bout de deux ou trois jours, il s'est formé un abondant dépôt blanc que l'on recueille, qu'on essore, qu'on lave à l'eau, puis à l'alcool et au besoin à l'éther. On le sèche ensuite.

Ce corps ainsi préparé est insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, fond vers 170° et se volatilise presque aussitôt en donnant le gaz qui se polymérise bientôt, dans les parties non chauffées.

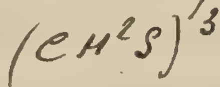
Mais si l'on opère vivement on peut le conduire dans un réfrigérant et l'y liquéfier.

On admet généralement pour le polymère solide la formule



$$(CH^2O)^3$$

d'après Hofmann qui a voulu le rapprocher ainsi de la trithioformaldéhyde



$$(CH^2S)^3$$

qui n'existe que sous cette condensation moléculaire.

Mais l'insolubilité du trioxyméthylène n'a pas permis d'en déterminer le vrai poids moléculaire. D'autre part, devenu gazeux, il répond de par sa densité de vapeur à la formule CH^2O. Le vrai trioxyméthylène serait l'α trioxyméthylène de Pratesi fusible vers 61°, qui a la densité de vapeur $(CH^2O)^3$.

Mais ce corps n'a plus été étudié depuis sa découverte.

Nature des dissolutions d'aldéhyde formique

Si l'on prend une dissolution aqueuse d'aldéhyde formique à 30-40% et qu'on la soumette à la distillation, on n'observe pas de dégagement gazeux comme cela arrive avec l'ammoniaque, par exemple; on constate que le point d'ébullition varie entre 94° et 100-105°. et même plus haut en croissant continuellement de la plus basse température à la plus élevée.

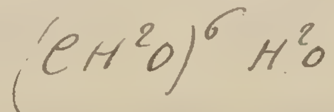
Les premières portions contiennent moins d'aldéhyde que la solution primitive; le résidu s'enrichit et toujours la portion qui passe est moins riche que la portion qui reste. La richesse de cette portion dépend uniquement de la durée de la distillation et de la concentration primitive.

Si partant d'une solution à 40% on la réduit ainsi au 1/3 de son volume primitif et qu'on la laisse refroidir, on la voit généralement se prendre en une masse blanche, soluble dans l'eau et par conséquent différente du trioxyméthylène. On obtient une substance analogue par évaporation d'une solution à l'air libre, ainsi que par le repos d'une solution très concentrée. Ce nouveau polymère a été désigné par Tollens sous le nom de paraldéhyde formique ou paraformaldéhyde: sa caractéristique est d'être soluble dans l'eau lentement à froid, instantanément à chaud.

Si on continue la distillation du dernier tiers, on observe bientôt le départ du gaz aldéhyde formique qui se condense en partie sur le[illegible]

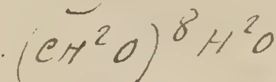
froides du ~~récipient~~ réfrigérant sous forme insoluble ; il distille ainsi une certaine quantité d'eau. Mais le résidu s'enrichit toujours et on finit par avoir, après une chauffe suffisamment prolongée, une masse blanche presque déshydratée et partiellement transformée en trioxyméthylène insoluble.

Lösekann a été le premier à faire observer que la paraformaldéhyde est hydratée ; un échantillon lui donna à l'analyse



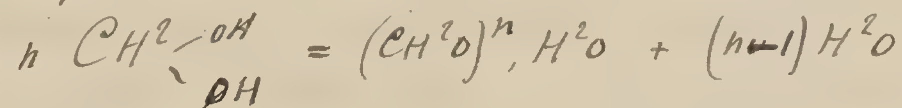
$$(CH^2O)^6\ H^2O$$

L'un de nous a mis à évaporer dans le vide (2mm) sur la baryte caustique une solution ~~de formaline~~ d'aldéhyde formique — et a constaté qu'après deux mois le produit solide obtenu contenait toujours de l'eau, correspondant à la formule



$$(CH^2O)^8\ H^2O$$

Il est permis de supposer que la paraformaldéhyde est un terme de déshydratation de l'hydrate d'aldéhyde formique.



$$n\ CH^2\langle^{OH}_{OH} = (CH^2O)^n, H^2O + (n-1)\ H^2O$$

et qu'il y a un grand nombre de paraformaldéhydes. De fait l'analyse des flocons blancs retirés des solutions concentrées, indique toujours des teneurs en eau variables, bien que le produit soit toujours soluble.

Quant à la raison de la persistance de cette eau et à la ~~raison~~ résistance de la paraformaldéhyde à la déshydratation on peut l'expliquer thermochimiquement.

L'un de nous a trouvé :


CH^2O dissous = CH^2O (paraformaldéhyde) + 2^c.45


CH^2O trioxyméthylène = CH^2O paraformaldéhyde + 2^c.45

On voit que la paraformaldéhyde constitue le terme le plus stable et c'est pourquoi c'est elle qui prend naissance dans une solution concentrée, ou évaporée et non l'anhydride ou trioxyméthylène.

Enfin la raison pour laquelle le gaz n'est pas régénéré de sa solution réside dans la formation vraisemblable d'hydrates : la chaleur de dissolution de ce gaz est énorme (15^{cal}) et se rapproche de celle des hydracides HCl. HBr. HI, et dépasse de beaucoup celle du Chlore, de l'ammoniaque etc

Ces hydrates peuvent d'ailleurs être mis en évidence : si l'on refroidit une solution d'aldéhyde formique (à 30%) on observe à −40° la formation de gros cristaux radiés qui ne fondent plus que vers −30° à −25° et contiennent à peu près $CH^2O \cdot 3H^2O$

Il n'y a pas que l'eau qui se combine aussi énergiquement à l'aldéhyde formique : l'alcool méthylique chargé d'aldéhyde, ne commence à bouillir que vers 92° – au lieu de 66° – et la distillation présente ensuite les mêmes phénomènes que celle de la solution aqueuse. C'est pourquoi si on distille une solution commerciale qui contient 20% environ d'alcool méthylique, on ne voit la distillation commencer que vers 90°. Toutefois la majeure

partie de l'alcool passe en premier lieu et c'est là un moyen d'en débarrasser la solution Commerciale ainsi que du cuivre qu'elle Contient. Pour ne pas perdre le gaz qui se dégage vers la fin, on peut se contenter de réajouter de l'eau dans le ballon pour diluer le résidu et Continuer la distillation. Les premières portions Contiennent donc beaucoup d'alcool méthylique; les dernières n'en Contiennent plus, leur titre varie suivant la quantité d'eau réajoutée dans le ballon. ~~Si~~ Si on veut les Concentrer on les évapore partiellement

Le résidu est très riche; sa teneur lorsqu'il est bien dépourvu d'alcool méthylique n'atteint pas 40 % sans donner naissance à un dépot de paraformaldéhyde; la présence de quelques ~~grammes~~ pour cent d'alcool permet d'atteindre de plus hauts titres.

La solution Commerciale, contient aussi un peu d'acide formique (0,5 % au plus) Si on veut s'en débarrasser, on y ajoute du Carbonate de Chaux et après quelques agitations on filtre. On distille ensuite, en se guidant sur l'ensemble d'observations citées plus haut.

L'un de nous a étudié en détail la nature réelle des solutions d'aldéhyde formique. Tollens et Grossmann par des expériences cryoscopiques avaient montré que l'aldéhyde formique en solution concentrée peut être Considérée Comme contenant à coté de formaldéhyde simple CH^2O une

certaine quantité de paraformaldéhyde que la concentration peut faire se déposer. Si on dilue la solution, la destruction de la paraformaldéhyde est progressive et conduit à la molécule simple CH^2O.

A ces résultats nous pouvons ajouter les suivants:

La dilution d'une solution d'aldéhyde formique concentrée dégage de la chaleur <u>instantanément</u>, puis en absorbe <u>peu à peu</u>.

On peut interpréter ces faits en disant que la portion d'aldéhyde CH^2O qui existait à côté de la paraformaldéhyde se dilue avec dégagement de chaleur et comme elle donne naissance à des molécules également simples, le phénomène thermique est instantané; tandis que la dislocation de la paraformaldéhyde $(CH^2O)^n H^2O$ en molécules simples CH^2O est lente:

Nous avons vu d'ailleurs que la dissolution de la paraformaldéhyde pour donner l'aldéhyde dissous absorbe de la chaleur (1)

Action de la Chaleur sur les solutions d'aldéhyde formique.

Chauffées à haute température (130-200° en tubes scellés) ces solutions donnent lieu à deux réactions remarquables, particulières à l'aldéhyde formique:

Il se fait de l'alcool méthylique, de l'acide formique et du gaz carbonique; en outre, il peut se former par des réactions purement secondaires, de l'oxyde de carbone du méthylal et du formiate de méthyle; ces derniers substances prenant naissance soit par l'action des produits formés entre eux ou avec les produits primitifs.

(1) Cette partie relative aux solutions d'aldéhyde formique a fait l'objet d'une communication à la Société Chimique le 25. Juin 1897. (De M. Delépine)

Les équation des réaction ainsi produites sont les suivantes :



$$1^{o}\ 2CH^2O + H^2O = CH^4O + CH^2O^2$$



$$2^{o}\ 3CH^2O + H^2O = 2CH^4O + CO^2$$

Réaction secondaires



$$CH^2O^2 = CO + H^2O$$



$$CH^2O^2 + CH^4O = CH.O^2.CH^3 + H^2O$$



$$CH^2O + 2CH^4O = CH^2\begin{matrix} -OCH^3 \\ -OCH^3 \end{matrix} + H^2O$$

On voit donc que les solutions sont transformables ; ceci tient précisément à la nature thermochimique de l'aldéhyde formique. Le calcul montre que les équations (1) et (2) se font avec un grand dégagement de chaleur ; tandis que l'équation correspondant à (1) dans la série éthylique donnerait un phénomène thermique nul ou à peu près nul.

Cette réaction a son intérêt pratique, outre les conséquences que M. Délépine en a tirées au sujet du rôle possible de l'aldéhyde formique dans les plantes. M. Trillat a fait breveter un appareil dans lequel l'aldéhyde formique dissoute est chauffée sous pression et pulvérisée pour ainsi dire, à haute température (vers 150°) ; une portion de l'aldéhyde est certainement détruite selon les équations (1) et (2).

Action de l'oxygène.

L'aldéhyde formique présente une remarquable fixité vis à vis de l'oxygène (Delépine inédit).

Elle n'absorbe pas l'oxygène ~~de l'air~~ à la température ordinaire, même s'il est pur, que l'on opère à l'ombre ou au soleil, en l'absence ou en présence d'un alcali.

A 100° en ballon scellé il n'y a pas non plus absorption. Toutefois dans les expériences relatées plus haut à 200°, on avait constaté la disparition totale de l'oxygène.

C'est seulement en présence de mousse de platine que l'on observe une réaction; d'ailleurs fort lente et qui s'exprime exactement par l'équation



$$CH^2O + O = CO^2 + H^2O.$$

Le volume du gaz ne change pas et il ne se produit pas d'acide formique.

Action des alcalis.

La potasse ou la soude en agissant sur l'aldéhyde formique produit un phénomène thermique faible. Le dégagement de chaleur n'atteint même pas 2 calories lorsqu'on emploie les liquides à la dilution de $1/2$ molécule par litre. C'est un dégagement bien plus faible que pour les acides et les phénols.

Ce dégagement de chaleur est très variable d'ailleurs avec la dilution, suivant en cela les lois posées par M. Berthelot pour les réactions où les combinaisons engendrées sont essentiellement dissociables.

Mais ce qui fait surtout l'intérêt de cette réaction c'est que l'alcali peut réagir

sur l'aldéhyde et la transformer rigoureusement selon l'équation :



$$2\,CH^2O + KOH = CH^4O + CHO^2K$$

formiate

Un dosage alcalimétrique permet de suivre pas à pas la transformation. M. Delépine a ainsi observé les grandes lignes suivantes de la réaction : transformation d'autant plus rapide que la solution est plus concentrée, se ralentissant avec le temps, beaucoup plus vite que d'après les lois des masses réagissantes ; activée par un excès d'un des deux corps, à dilution égale. Au bout de plusieurs mois elle n'est pas encore arrivée à la fin.

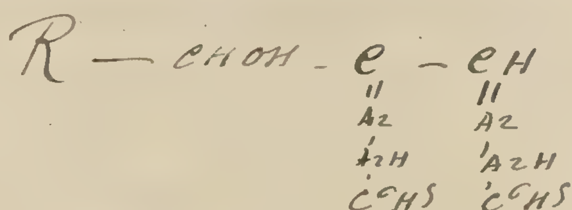
Mais si l'on chauffe vers 80°, on augmente dans d'énormes proportions la vitesse de la réaction et on peut ainsi doser l'aldéhyde formique d'une solution (1)

Il n'y a qu'à mettre un excès connu d'alcali avec l'aldéhyde, faire réagir à 50° pendant 2 jours, puis 1 heure à 80°. L'excès d'alcali retrouvé permet d'évaluer la quantité d'aldéhyde transformée.

Tout autre est l'action des bases alcalino-terreuses : dans ce cas il se fait un sucre réducteur : formose de Loew, méthylénitane de Boutlerow. Cette synthèse importante a permis de passer de l'aldéhyde formique au lévulose, mais

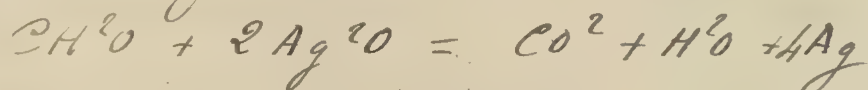
(1) Legler. Berichte 16. p. 1333.

il n'est pas certain que ce soit ce corps qui ait pris naissance dans l'action de la baryte sur l'aldéhyde formique, car ce lévulose a été regénéré de ~~sa~~ ~~phr~~ son osazone et on sait que les sucres aldéhydiques et acétoniques donnent la même osazone



$$R - CHOH - \underset{\substack{\| \\ Az \\ AzH \\ C^6H^5}}{C} - \underset{\substack{\| \\ Az \\ AzH \\ C^6H^5}}{CH}$$

L'aldéhyde formique réduit la liqueur Cupro-potassique et le nitrate d'argent ammoniacal. Dans ce dernier cas elle donne de l'acide Carbonique: Ce caractère la différencie de toutes les autres aldéhydes et peut même servir à la doser: il suffit de peser l'argent réduit.



$$CH^2O + 2Ag^2O = CO^2 + H^2O + 4Ag$$

L'ammoniaque reagit d'une façon toute particulière et donne naissance à une base cristallisée: l'hexaméthylène amine La réaction est la suivante:



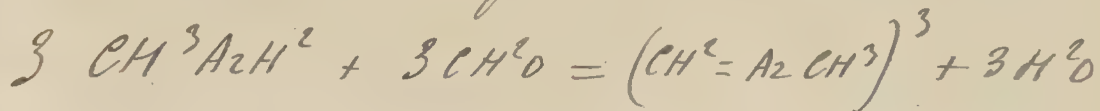
$$6\ CH^2O + 4AzH^3 = C^6H^{12}Az^4 + 6H^2O$$

Boutlerow.

(voir Hexamethylène-amine)

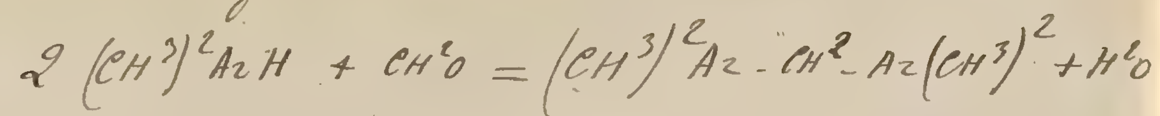
Les amines primaires et secondaires reagissent generalement sur l'aldéhyde formique de telle sorte que tout l'hydrogène typique soit éliminé à l'état d'eau: le produit qui en résulte peut du reste se polymériser, dans le cas des amines primaires.

Ainsi la méthylamine donne



$$3\ CH^3AzH^2 + 3CH^2O = (CH^2 = AzCH^3)^3 + 3H^2O$$

La diméthyamine :



$$2\,(CH^3)^2AzH + CH^2O = (CH^3)^2Az - CH^2 - Az(CH^3)^2 + H^2O$$

Les amines tertiaires ne réagissent pas.

Ces réactions ont été utilisées par M. Delépine pour séparer les méthylamines (thèse de Pharmacie 1896)

Ce ne sont là que quelques unes des réactions de cet agent important ; nous n'avons cité que ses réactions exceptionnelles, mais il possède aussi la plupart des autres propriétés des aldéhydes sur lesquelles nous n'insisterons pas.

L'usage de l'aldéhyde formique en médecine date du jour où on a découvert ses propriétés antiseptiques remarquables. On l'emploie soit en solution, soit en pulvérisations, soit en exhalations d'une solution additionnée de chlorure de calcium, soit enfin à l'état gazeux. Le plus souvent c'est pour désinfecter de grands espaces, aussi a-t-il fallu employer des appareils répondant à cette fin.

Pour employer les solutions, on se contente de diluer la solution commerciale à 40% que l'on considère comme l'unité : une solution de formol à 2% désigne 2% de la solution commerciale soit 0,8% d'aldéhyde formique.

Pour l'employer en vapeurs, on a utilisé premièrement l'appareil de Trillat qui consiste en un brûleur représentant en petit l'appareil industriel. On met l'appareil en marche dans l'appartement à désinfecter après l'avoir chargé de la dose d'alcool méthylique nécessaire. L'inconvénient de cet appareil était de produire beaucoup d'oxyde de carbone

Aussi M. Brochet a-t-il proposé d'employer l'aldéhyde gazeux obtenu en chauffant dans un récipient en cuivre l'aldéhyde polymérisée ou trioxyméthylène; on évite ainsi toute trace d'oxyde de carbone, mais il reste à prouver que le gaz aldéhyde formique sec, essentiellement polymérisable agit bien sans humidité et que le trioxyméthylène qui en résulte ~~est~~ actif.

C'est alors que M. Trillat a remplacé son premier appareil par l'autoclave formogène : appareil dans lequel la solution à 40% ne peut s'échapper qu'à une température voisine de 150°. A part les observations que nous avons faites relativement à la production d'alcool méthylique, d'acide formique et carbonique cet appareil paraît pratique, il fournit un antiseptique humide.

M. Miquel a proposé d'additionner la solution d'aldéhyde d'une certaine dose de chlorure de calcium et de favoriser l'évaporation de cette solution en la répandant sur de grandes surfaces, des feuilles de papier filtre par exemple que l'on suspend dans les endroits à assainir. Dans ces

conditions l'aldehyde ne se polymerise pas.
D'après ce que nous avons dit cela doit se comprendre facilement ; la portion d'aldéhyde à l'état simple CH^2O ou mieux d'hydrate $CH^2{-OH \atop -OH}$ possède encore une certaine volatilité et comme le chlorure de calcium attire l'humidité de l'air, la para formaldéhyde existante ne se trouve jamais amenée à l'état solide et même elle se transforme à son tour en aldéhyde dépolymerisée à mesure que la concentration diminue par suite du départ de l'aldéhyde.

On a encore employé l'aldéhyde formique non pas libre mais combinée à certaines substances capables de la régénérer ensuite peu à peu sous l'influence du contact des tissus sur lesquels on fait agir la combinaison. Citons les combinaisons de l'aldehyde formique avec les albuminoïdes, la gélatine, le tannin, l'amidon.

En général ces combinaisons sont assez peu stables et regénèrent facilement l'aldéhyde formique par un processus inverse de celui de leur formation.

Pour caractériser l'aldéhyde formique, on peut employer l'action de l'ammoniaque qui donne de l'hexaméthylène amine facile à caractériser par son bi-bromure.

L'eau d'aniline donne avec l'aldéhyde formique un précipité blanc très-sensible

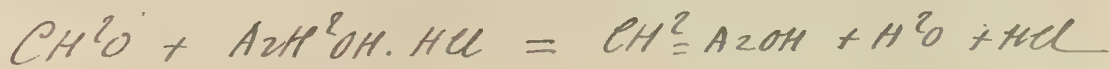
d'anhydroformaldéhyde aniline.

La solution étendue de fuschine vire au violet bleu par l'aldéhyde formique.

Ces deux dernières réactions sont indiquées par Trillat ainsi que la suivante :

On chauffe le formol avec de la diméthylaniline et de l'acide sulfurique étendu. Après avoir alcalinisé et chassé l'excès de diméthylaniline, on filtre la liqueur. Si l'on humecte un papier de cette solution et qu'on acidule par l'acide acétique, puis qu'on y projette de l'oxyde de plomb ; on obtient une coloration bleue intense.

Brochet et Cambier (1) ont indiqué que le mélange de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'aldéhyde formique porté à l'ébullition dégage de l'acide cyanhydrique. Dans une première phase il se fait la formaldoxime



$$CH^2O + AzH^2OH.HCl = CH^2{=}AzOH + H^2O + HCl$$

qui perd de l'eau pour donner l'acide cyanhydrique



$$CH^2{=}AzOH = HCAz + H^2O$$

La première équation est quantitative, mais la seconde n'est que partielle. Néanmoins vu la sensibilité des recherches d'acide cyanhydrique cette méthode est excellente car aucune autre aldéhyde ne donne d'acide cyanhydrique dans ces conditions.

Enfin s'il a fallu distiller pour séparer l'aldéhyde comme cela est nécessaire lorsque cette substance a été additionnée à des aliments

(1) Soc. Chim. 13. p. 404.

lait, bouillon etc. la question est plus délicate.

M. Thomson a proposé de distiller le 1/5ème du volume du liquide et d'ajouter au distillat du nitrate d'argent ammoniacal. La réduction de ce dernier à l'obscurité, indique la présence de l'aldéhyde formique.

Denigès indique d'ajouter directement à 10cc de lait, 1cc de fuschine décolorée par l'acide sulfureux, l'apparition d'une teinte carmin permet de supposer qu'il y a du formol; après 5 minutes on ajoute 2cc d'acide chlorhydrique et on agite; s'il y a du formol on voit apparaître une teinte bleu ~~foncé~~ violacé.

Dosage. Pour doser l'aldéhyde formique, on peut utiliser l'action de l'ammoniaque comme l'a indiqué Legler (loc.cit).
La réaction est la suivante



$$6\ CH^2O + 4AzH^3 = C^6H^{12}Az^4 + 6H^2O$$

Comme l'hexaméthylènamine formée est neutre au tournesol on se contente de doser alcalimétriquement l'excès d'ammoniaque après 24 heures. Il faut seulement un peu d'habitude pour saisir le virage qui n'est pas très franc.

On peut aussi peser l'hexaméthylène-amine formée.

Legler a aussi proposé l'emploi de la potasse ou de la soude diluée (voir plus haut). La réaction est la suivante:



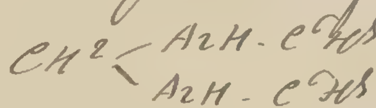
$$2\ CH^2O + KoH = CH^4O + CHO^2K.$$

Trillat a proposé ~~d'ap~~ de peser l'anhydroformaldéhyde aniline formée suivant l'équation.



$$CH^2O + AzH^2 \cdot C^6H^5 = CH^2 = AzC^6H^5 + H^2O$$

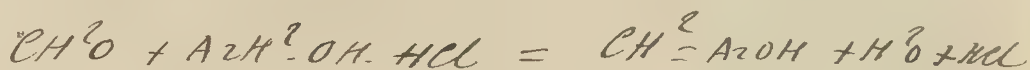
Mais il faut suivre exactement les conditions qu'il a données car il peut se faire d'autres composés tels que



$$CH^2 \begin{array}{l} \diagup AzH \cdot C^6H^5 \\ \diagdown AzH \cdot C^6H^5 \end{array}$$

Brochet (loc. cit) propose d'ajouter à l'aldéhyde un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine et de doser les acidités successivement à la phtaléine et au méthyl-orange.

Le chlorhydrate d'hydroxylamine est acide à la phtaléine et neutre au methylorange. La réaction est la suivante :

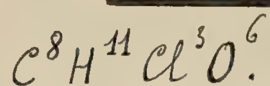


$$CH^2O + AzH^2 \cdot OH \cdot HCl = CH^2 = AzOH + H^2O + HCl$$

De sorte que la quantité d'acide mise en liberté correspond molécule à molécule à l'aldéhyde formique. L'acidité à la phtaléine indique la richesse de la solution en chlorhydrate d'hydroxylamine, l'acidité au méthylorange indique la proportion d'acide déplacé.

Enfin Romijn (1) a proposé deux nouvelles méthodes basées sur l'oxydabilité de l'acide formique par l'iode en solution alcaline, l'autre plus compliquée repose sur l'emploi du cyanure de potassium qui forme avec l'aldéhyde formique une sorte de combinaison qui ne réagit plus sur l'azotate d'argent légèrement acide.

Chloralose.


$C^8H^{11}Cl^3O^6$.

En 1889 Hefster (1) en faisant réagir le chloral anhydre sur le glucose obtint par élimination d'eau un mélange de deux corps isomères répondant à la formule $C^8H^{11}Cl^3O$.

Quelques années plus tard, Richet et Hanriot (2) reprirent cette étude, et après avoir obtenu un certain nombre de dérivés donnèrent une formule de constitution du chloralose. Nous verrons tout à l'heure par quelles déductions ils furent conduits à cette formule combattue d'ailleurs ~~d'ailleurs~~ par Petit et Polonowski.

Richet et Hanriot reconnurent en outre au chloralose des propriétés hypnotiques, alors que son isomère le parachloralose n'en possède point.

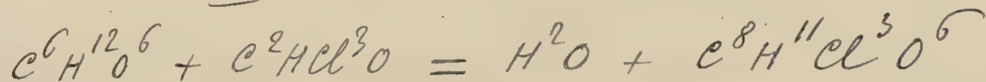
Préparation

Le procédé suivant de préparation a été indiqué par Richet et Hanriot.

On chauffe au bain marie un mélange de 1 Kilogr. de glucose anhydre avec 1 Kil. de chloral anhydre. Une réaction très vive se déclare en même temps que la masse brunit.

Le produit de la réaction est une masse vitreuse aisément soluble dans l'eau et dans l'ether. On la fait bouillir avec de l'eau de façon à chasser l'excès de chloral puis on concentre la solution qui laisse déposer une masse cristalline de parachloralose — Les eaux mères contiennent le chloralose. On épuise à l'ether qui enlève le chloralose et l'abandonne par distillation.

La réaction se passe suivant l'équation suivante:


$$C^6H^{12}O^6 + C^2HCl^3O = H^2O + C^8H^{11}Cl^3O^6$$

On purifie le chloralose par plusieurs cristallisations dans l'ether ou dans l'alcool.

Il se présente en grandes aiguilles anhydres, fusibles à 187° assez solubles dans l'eau l'alcool et l'ether surtout à chaud, peu solubles dans le chloroforme, presque insolubles dans l'ether de pétrole.

100^{cc} d'alcool à 95° dissolvent	à 21°	…	6,599 de chloralose
100^{cc} de chloroforme	—		0,0673 —
100^{c} d'eau	— 15°		0,864

Le chloralose se dissout dans la potasse concentrée à froid mais il ne parait pas y avoir combinaison : un grand excès d'eau ou un acide le precipite ; l'ether l'enlève à cette solution.

Il n'en est pas de même à chaud le chloralose sous l'action prolongée de l'ébullition avec les alcalis se dedouble, si bien que si on fait bouillir pendant un certain temps le chloralose avec la liqueur de Fehling on obtient une reduction.

D'après M.M. Petit et Polonowski cette reduction serait presque immediate (20 à 30 secondes). M. Richet et Hanriot pretendent qu'avec du Chloralose pur la reduction ne se produit pas avant une minute et demie et encore elle n'est complète qu'au bout de 4 à 5 minutes. Le parachloralose est encore plus stable.

En presence des acides le chloralose est encore plus stable même à l'ebullition. C'est ainsi

que si on fait bouillir le chloralose avec de l'acide sulfurique à 5 et 10ʳ pour 1000. on ne l'altère pas sensiblement et après saturation par la baryte et évaporation on retrouve presque le même poids de chloralose pur.

Avec l'acide à 50 grammes pour 1000 il à peine attaqué. Richet et Hanriot.

Mais si on emploie l'acide plus concentré (200 p. 1000) il n'en est plus de même, à l'ebullition déjà après cinq minutes on perçoit une odeur vive de chloral et la liqueur se colore en jaune. En prolongeant l'ebullition, l'odeur de chloral s'accentue et la solution se colore de plus en plus. en deposant de petites quantités d'un produit brun qui resulte de l'action de l'acide sulfurique sur le glucose. Après deux ou trois heures d'ebullition la destruction est complète. Il est facile de caracteriser dans la liqueur la presence du glucose au moyen de la phenylhydrazine.

Petit et Polonowski.

L'acide chlorhydrique produit le même dédoublement.

D'après M.M. Petit et Polonowski l'eau seule à l'ebullition serait capable de dedoubler le chloralose au bout de quelques heures. Sur ce point ils sont en desaccord avec M.M. Richet et Hanriot

L'hydrogène naissant obtenu par l'amalgame de sodium et l'alcool reste sans action sur le chloralose.

Si on traite à froid le chloralose par l'acide azotique étendu et si dans la solution on ajoute peu à peu du permanganate de potasse on obtient un abondant dégagement d'acide carbonique la liqueur contient un corps possédant des propriétés acides et répondant à la formule $C^7H^9Cl^3O^6$.

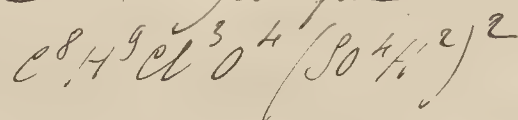
c'est l'acide chloralique.

Ce corps possède comme le chloralose des propriétés hypnotiques.

Les chlorures d'acides réagissent sur le chloralose pour donner des éthers. Une molécule de chloralose peut fixer 4 molécules d'acide ~~t~~ monobasique.

C'est ainsi que Richet et Hanriot ont préparé le tetracetylchloralose et le tetrabenzoylchloralose.

Le chloralose traité à froid par un mélange d'acide sulfurique ordinaire et d'acide fumant donne l'acide chloralose-disulfurique



qui donne un sel de baryum assez soluble

Le chloralose ne se combine ni à la phenylhydrazine, ni à l'hydroxylamine il ne contient donc pas de fonction aldehydique ou cetonique.

De tous ces faits il résulte que le chloralose renferme le groupement CCl^3, puisque tous les dérivés du chloralose renferment 3 atomes de chlore. L'union du chloral avec

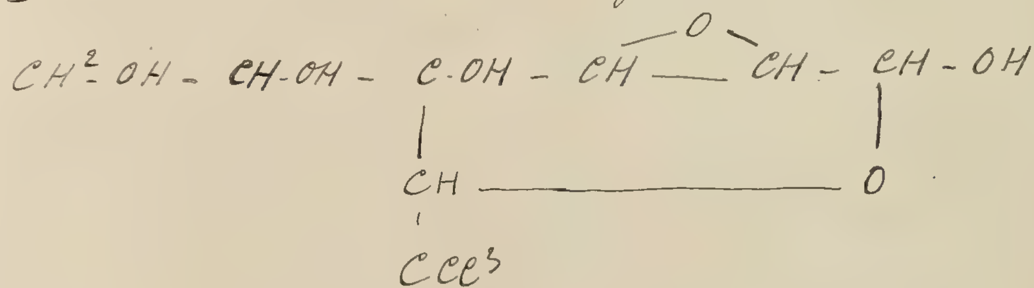
le glucose ne peut donc avoir lieu que par le groupe $CH=O$.

Nous venons de voir d'autre part que le chloralose ne contient ni fonction aldéhyde ni fonction cétonique, la fonction aldehydique du glucose a donc disparu. Donc ce $CH\text{-}O$ s'est disparu en se combinant au chloral. et il n'a pu s'unir qu'à l'autre groupe $CH=O$ du chloral.

L'existence des derivés tetracetyles, tetrabenzoylés, necessite dans la formule la presence de 4 fonctions alcool

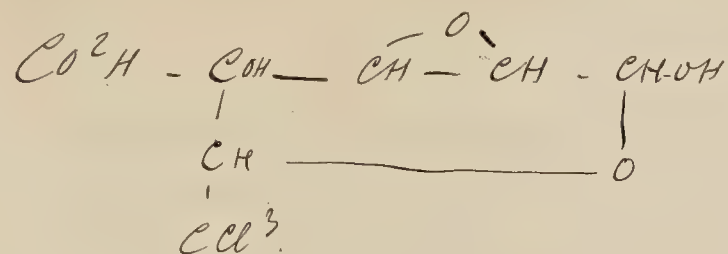
D'autre part la formation d'acide chloralique avec depart de CO^2 exige à coté du groupe $CH^2\text{-}OH$ qui s'oxyde pour donner CO^2 un carbone secondaire qui deviendra primaire par le depart de son voisin et se changera en groupement acide CO^2H.

Richet et Hanriot ont donné une formule qui répond assez bien à ces exigences:

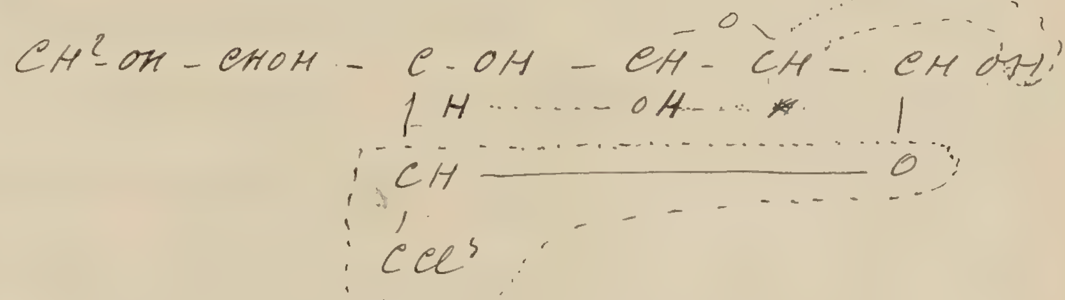


Cette formule en effet contient bien le groupe CCl^3, elle ne possède pas de fonction aldehydique ou cétonique, elle contient 4 fonctions alcool, et il y a une chaine ~~capable~~ $-CH\text{-}OH - CH^2OH$ capable de donner par oxydation le groupe CO^2H avec depart de CO^2 ce qui correspond

et l'acide chloralique dont la formule devient

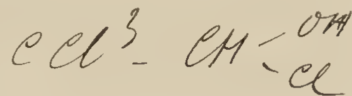


De plus l'union des deux molecules (chloral et glucose) est assez stable puis qu'elle a lieu d'un côté par les atomes de carbone. Cependant on comprend que sous l'influence des acides ou des alcalis concentrés elle se scinde en donnant du chloral et du glucose

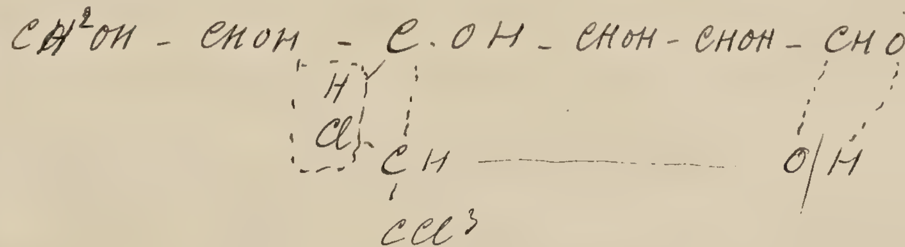


D'après ces auteurs le mecanisme de la reaction qui donne naissance au chloralose serait le suivant :

Le chloral anhydre contient toujours un peu d'acide chlorhydrique qui s'y combine en donnant une sorte de chlorhydrate de chloral



qui reagit sur le glucose pour donner le corps :

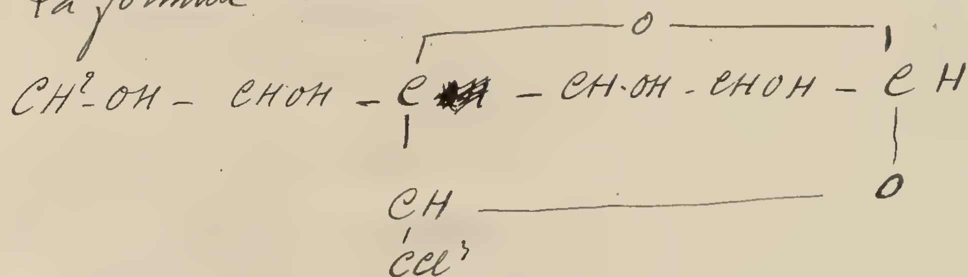


avec élimination d'acide chlorhydrique - Ce corps perd de l'eau pour donner le chloralose

Quant à la position de l'oxygène anhydridique il est difficile de la déterminer. Les auteurs cités la placent entre le 2e et le 3e carbone. sans cependant insister sur ce point.

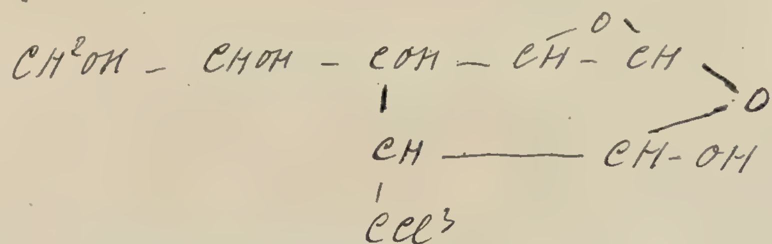
Il serait peut être plus rationel de le placer en position 1-4 - les ethers internes et les lactones se faisant de préférence entre ces positions.

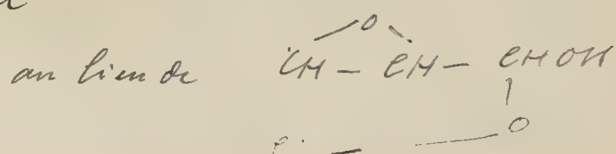
La formule devient donc :



Elle s'accorde d'ailleurs avec la théorie de Richet et Hanriot sur la formation du chloralose. C'est ~~d'ailleurs~~ cette formule que M.M. Petit et Polonowsky ont adoptée, à la suite de circonstances qu'il est interessant de rappeler.

Dans l'article de Richet et Hanriot une faute d'impression s'était glissée si bien que sur trois mêmes formules l'une était fausse et représentait l'union du ~~carbone~~ chloral avec le glucose faite par les atomes de carbone, avec un atome d'oxygène placé entre le 1er et le 2e atome de carbone du glucose ; ce qui faisait supposer une scission préalable de la molecule de glucose. La faute était grossière et provenait simplement de l'interversion des groupes CHOH et O.



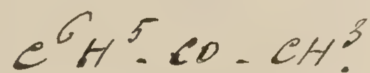


Petit et Polonowsky ne virent que cette formule erronée et entreprirent de démontrer qu'elle était fausse. et ils donnèrent la formule que nous avons déjà indiquée et qui est certainement meilleure que celle de Richet et Hanriot. D'ailleurs la 1ère formule s'applique peut être au parachloralose et la seconde au chloralose.

Le parachloralose est en effet plus stable que son isomère, et le dédoublement en glucose et chloral s'explique plus simplement par la formule de ~~Petit~~ et Polonowsky que par celle de Richet et Hanriot.

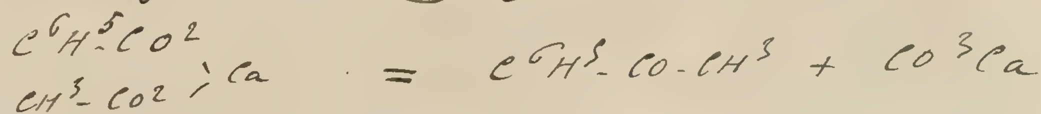
Acétophénone.

Methyl-benzoyle – Phenylacetone. Hypnone



$$C^6H^5\text{-}CO\text{-}CH^3$$

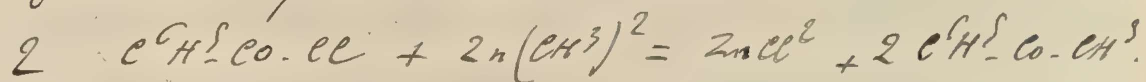
L'acetophénone a été obtenue pour la première fois par Friedel par distillation seche d'un melange d'acetate et de benzoate de chaux, d'après la methode générale de preparation des acetones.



$$\left.\begin{matrix} C^6H^5\text{-}CO^2 \\ CH^3\text{-}CO^2 \end{matrix}\right\} Ca = C^6H^5\text{-}CO\text{-}CH^3 + CO^3Ca$$

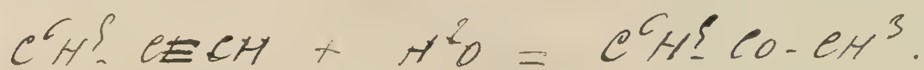
~~En~~ Ce corps a depuis été obtenu par toutes les methodes générales de preparation des acetones.

C'est ainsi que Popoff l'a obtenu dans l'action du zinc methyle sur le chlorure de benzoyle



$$2\ C^6H^5\text{-}CO\text{-}Cl + Zn(CH^3)^2 = ZnCl^2 + 2\,C^6H^5\text{-}CO\text{-}CH^3.$$

Friedel et Balsohn l'ont obtenu par hydratation du phenylacetylène au moyen de l'acide sulfurique étendu.



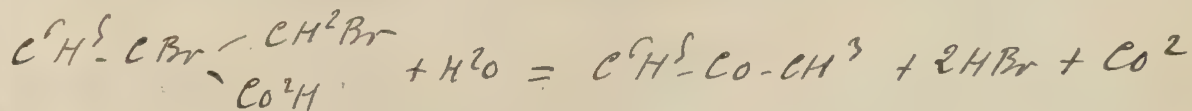
$$C^6H^5\text{-}C{\equiv}CH + H^2O = C^6H^5\text{-}CO\text{-}CH^3.$$

Les mêmes chimistes l'ont obtenu en chauffant le styrolène bromé pendant 12 heures à 180° avec de l'eau



$$C^6H^5\text{-}CBr = CH^2 + H^2O = C^6H^5\text{-}CO\text{-}CH^3 + HBr$$

Fittig et Wurster l'ont preparé en chauffant avec de l'eau l'acide dibromhydratropique



$$C^6H^5\text{-}CBr\begin{matrix}\diagup CH^2Br \\ \diagdown CO^2H\end{matrix} + H^2O = C^6H^5\text{-}CO\text{-}CH^3 + 2HBr + CO^2$$

Mais ce ne sont là (à part le premier procedé) que des modes d'obtention.

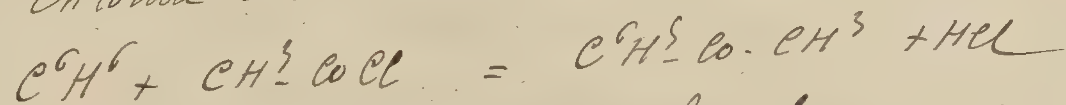
On prépare l'acetophenone en distillant un melange à molecules egales d'acetate et de benzoate de chaux. On obtient un liquide

coloré qui contient 5 à 6 % d'acetophénone.
On rectifie — jusqu'à 195 il passe surtout du toluène et de la benzophénone. On recueille ce qui passe entre 195° et 205°.
On rectifie de nouveau et on recueille ce qui passe entre 198° et 200°.

Par cristallisation dans un melange de glace et de sel on obtient de l'acetophénone absolument pure.

On peut encore la préparer par un procédé dû à Friedel et Crafts.

Il consiste à traiter la benzine par le le chlorure ou le bromure d'acétyle en présence du chlorure d'aluminium.


$C^6H^6 + CH^3-COCl = C^6H^5-CO-CH^3 + HCl$

La reaction se produit facilement à chaud. Lorsque le dégagement gazeux se ralentit, on verse le produit dans l'eau. L'acetophénone se rassemble sous forme d'un liquide huileux au fond du vase. On decante, et on distille ce liquide au tube Lebel-Henninger en recueillant ce qui passe vers 195-200.
Une deuxième rectification est nécessaire pour obtenir un produit pur.

Ce procédé est bon mais donne de moins bons rendements que le précédent.

Propriétés.

Ainsi purifiée l'acetophénone se présente en grandes lames cristallines fusibles à 20°5 en un liquide susceptible de rester longtemps en surfusion.

Ce liquide possède une densité de 1,032 à 15°

Il bout à 202°.

Sous l'influence de la chaleur rouge l'acetyl-benzine se décompose en benzine, oxyde de carbone, methane et hydrogène

Barbier et Roux

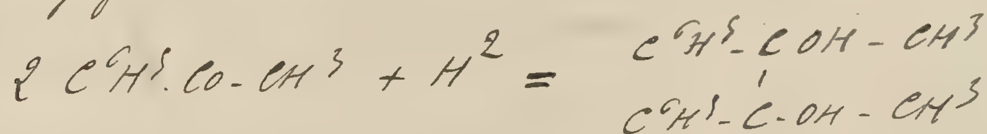
L'hydrogène naissant donne divers produits suivant les conditions dans lesquelles on opère :

L'amalgame de sodium en solution alcoolique donne d'après Engler (1) l'alcool phényléthylique secondaire.



$$C^6H^5 - CHOH - CH^3$$

et l'*acétophénone pinacone* qui résulte de l'union de 2 molécules d'acétophénone. C'est un glycol tertiaire.

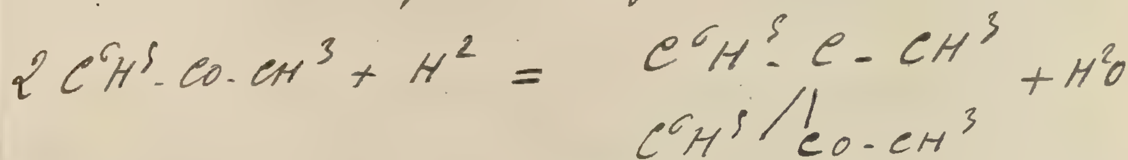


$$2\ C^6H^5.CO-CH^3 + H^2 = \begin{array}{l} C^6H^5-COH-CH^3 \\ C^6H^5-C-OH-CH^3 \end{array}$$

qui se présente en beaux cristaux fusibles à 120°.

D'après Buchka (2) la pinacone seule se formerait dans cette réaction.

Si au lieu de l'amalgame de sodium on emploie le zinc et l'acide chlorhydrique on obtient l'*acétophénone pinacoline*.



$$2\ C^6H^5-CO-CH^3 + H^2 = \begin{array}{l} C^6H^5 - C - CH^3 \\ C^6H^5 / \ CO-CH^3 \end{array} + H^2O$$

Thörner et Zincke (3)

Par oxydation au moyen de l'acide chromique ou du permanganate de potasse on obtient les acides benzoïque et acétique.

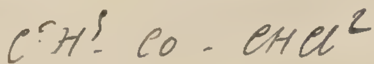
Le chlore, à chaud et le brome même à froid donne des produits mono, bi et tri-substitués dans le groupe CH^3. C'est ainsi qu'on obtient les corps :



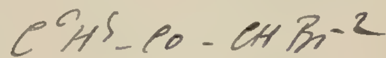
$C^6H^5-CO-CH^2Cl$



$C^6H^5-CO-CH^2Br$



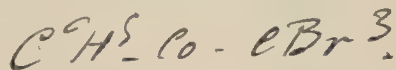
$C^6H^5-CO-CHCl^2$



$C^6H^5-CO-CHBr^2$



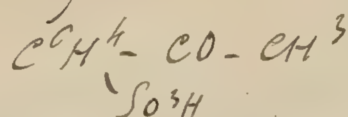
$C^6H^5-CO-CCl^3$



$C^6H^5-CO-CBr^3$.

(1) Berichte 6. p. 1005 (1873)
(2) id 10 p. 1714 (1877)
(3) id 11 p. 1988 (1878)

L'acide sulfurique fumant donne à froid un dérivé sulfoné

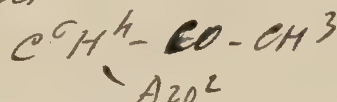

$$C^6H^4 \begin{smallmatrix} -CO-CH^3 \\ \diagdown SO^3H \end{smallmatrix}$$

à chaud il y a oxydation et formation d'acide phényl sulfonique


$$C^6H^5-SO^3H$$

et d'acide benzoïque $C^6H^5 \cdot CO^2H$.

L'acide azotique fumant donne des dérivé ~~nitré~~ mononitrés

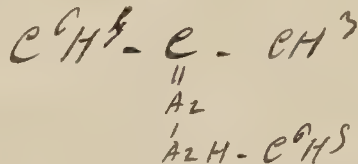

$$C^6H^4 \begin{smallmatrix} -CO-CH^3 \\ \diagdown AzO^2 \end{smallmatrix}$$

A froid on obtient surtout le dérivé meta
A chaud (entre 30° et 40°) — — ortho
Ce dernier ne cristallise pas tandis que le premier cristallise facilement.

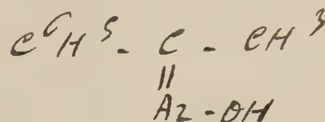
En raison même de sa préparation l'acéto-phénone répond bien à la formule


$$C^6H^5-CO-CH^3$$

Elle possède bien la fonction acétone, car si elle ne se combine pas au bisulfite de soude (ce qui d'ailleurs est une exception chez les acétones) elle se combine à la phényl hydrazine en donnant une hydrazone cristallisée en aiguilles fusibles à 105° et répondant à la formule

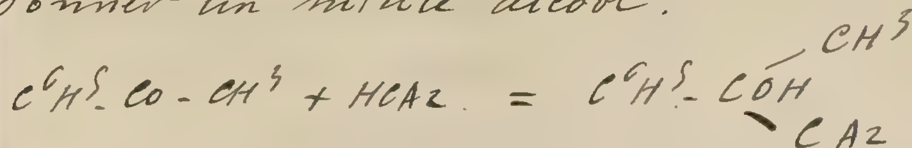

$$C^6H^5-\underset{\underset{AzH-C^6H^5}{\overset{\|}{Az}}}{C}-CH^3$$

En solution alcoolique elle se combine à * l'hydroxylamine pour donner la méthyl-phényl-acétoxime


$$C^6H^5-\underset{\overset{\|}{Az-OH}}{C}-CH^3$$

qui cristallise en aiguilles fusibles à 59°.

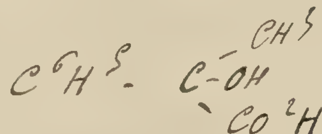
Comme la plupart des acétones elle se combine à l'acide cyanhydrique pour donner un nitrile alcool.



$C^6H^5-CO-CH^3 + HCAz = C^6H^5-COH\begin{smallmatrix}CH^3\\ CAz\end{smallmatrix}$

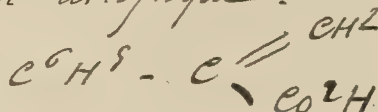
Cette réaction est remarquable car elle conduit à une synthèse intéressante celle de l'acide tropique.

Le nitrile obtenu, ~~sous~~ hydraté par l'acide chlorhydrique à froid donne l'acide atrolactique



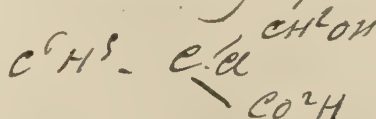
$C^6H^5-C\begin{smallmatrix}CH^3\\ -OH\\ CO^2H\end{smallmatrix}$

Cet acide atrolactique traité par l'acide chlorhydrique concentré perd de l'eau et donne l'acide atropique.



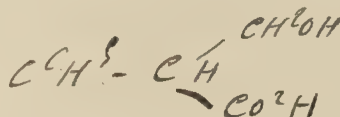
$C^6H^5-C\begin{smallmatrix}=CH^2\\ CO^2H\end{smallmatrix}$

Traité par l'acide hypochloreux cet acide donne l'acide chlorotropique



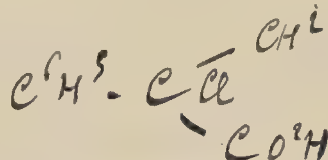
$C^6H^5-C\begin{smallmatrix}CH^2OH\\ Cl\\ CO^2H\end{smallmatrix}$

qui traité par l'hydrogène naissant (zinc et soude caustique) donne l'acide tropique isomère de l'acide atrolactique



$C^6H^5-C\begin{smallmatrix}CH^2OH\\ H\\ CO^2H\end{smallmatrix}$

On peut effectuer plus rapidement cette synthèse en traitant l'acétophénone par le cyanure de potassium et l'acide chlorhydrique concentré, on n'isole pas le nitrile formé et on chauffe le tout à 130° ~~que~~ en présence d'un excès d'acide chlorhydrique. Le nitrile est saponifié et l'oxhydrile remplacé par un Cl. On a l'acide chlorhydratropique



$C^6H^5-C\begin{smallmatrix}CH^3\\ Cl\\ CO^2H\end{smallmatrix}$

Cet acide chauffé à 130° avec de la soude se transforme en acide tropique.

Une autre synthèse interessante, celle de l'isoïndol peut se faire en partant de l'aceto phenone.

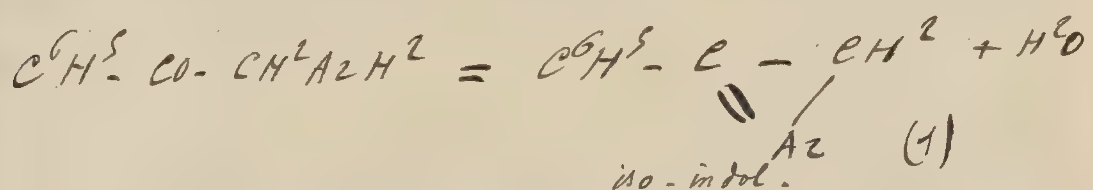
On en fait le derivé monochloré. $C^6H^5.CO-CH^2Cl$ et on le chauffe en tube scellé à 130-140 avec de l'ammoniaque on obtient ainsi un produit très bien cristallisé l'isoindol.

Il se forme d'abord une amine



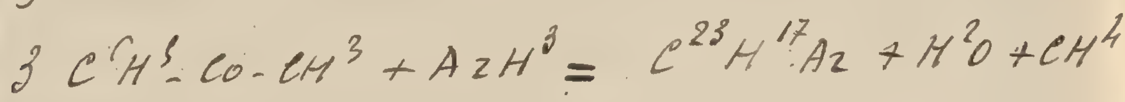
$$C^6H^5.CO.CH^2Cl + AzH^3 = C^6H^5.CO.CH^2.AzH^2 + HCl$$

qui sous l'influence de la chaleur perd de l'eau et donne l'iso-indol. Stadler et Rugheimer.



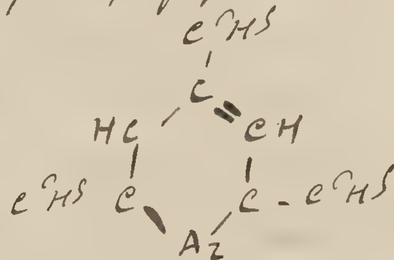
$$C^6H^5.CO.CH^2AzH^2 = C^6H^5-C \overset{}{=} - CH^2 + H^2O$$

Citons encore la synthèse de la triphenyl-pyridine. effectuée en ~~chauffant~~ faisant passer un courant de gaz ammoniac dans de l'acetophenone bouillante et ajoutant de temps en temps de l'anhydride phosphorique On obtient ainsi un corps cristallisé formé d'après la reaction suivante :-



$$3\ C^6H^5.CO.CH^3 + AzH^3 = C^{23}H^{17}Az + H^2O + CH^4$$

c'est la triphenyl pyridine



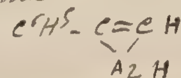
Engler et Riehm.

(1) Richard Möhlau (Berichte. 14 p. 171) donne ~~au~~ l'isoindol une constitution un peu differente basée sur ce que il a preparé le phenyl isoindol au moyen de l'aniline et de l'acetophenone bromée. Ce phenyl isoindol se forme d'après l'equation suivante



$$C^6H^5.CO.CH^2Br + AzH^2.C^6H^5 = C^6H^5-C=C + H^2O + HBr$$

l'isoindol aurait donc pour formule



L'acétophénone a été employée comme hypnotique par les Drs Dujardin Beaumetz et Bardet qui lui ~~ont~~ donné le nom d'hypnone.

Introduite dans l'organisme elle se dédouble en acide benzoïque et acide carbonique l'acide benzoïque s'élimine par les urines à l'état d'acide hippurique.

Gallacétophénone



$CH^3 - CO - C^6H \leqslant \begin{smallmatrix} OH \\ OH \\ OH \end{smallmatrix}$

Ce corps a été decouvert par Nencki (1) en 1881 en chauffant l'acide acetique cristallisable avec le pyrogallol à la temperature de 145-150°. Il ne faut pas depasser cette temperature car on obtiendrait une matière colorante analogue aux fluoresceines.

La gallacetophenone a été introduite 10 ans après dans la therapeutique par S. von Reckowski, ~~en deux~~

C'est une poudre jaune à peine soluble dans l'eau froide, qui n'en dissout que 0.18 % facilement soluble dans l'eau chaude ; l'alcool, l'ether et soluble en toutes proportions dans la glycerine.

Par refroidissement de sa solution aqueuse elle cristallise en aiguilles jaunes. Elle se dissout mieux dans une solution d'acetate de soude à 30%

Elle fond à 168°.

Cette reaction qui donne naissance à la gallacetophenone est générale et reussit avec les phenols benzeniques et naphtaleniques. On peut même en la modifiant legerement fixer des radicaux d'acide sur des carbures en employant alors comme dehydratant l'oxychlorure de phosphore.



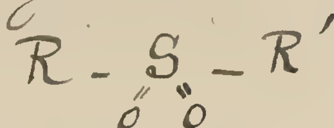
(1) Journ. f. prat. Ch. 23.

Dérivés sulfonés.

Dérivés sulfonés.



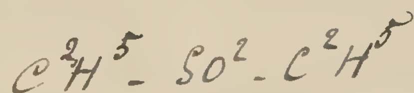
On désigne sous ce nom des corps répondant à la formule générale



$$R - \underset{O\ O}{\overset{\|\ \|}{S}} - R'$$

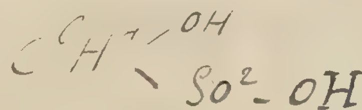
dans laquelle R et R' peuvent être des restes de carbures. le dérivé est alors une sulfone ou bien l'un des restes est un carbure et l'autre un oxhydrile, le dérivé est alors un acide sulfonique, ou sulfoconjugué :

Comme exemple de sulfone citons la diéthylsulfone :



$$C^2H^5 - SO^2 - C^2H^5$$

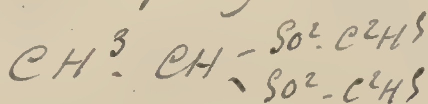
et parmi les acides sulfoniques employés en pharmacie nous trouvons l'acide orthoxyphenylsulfonique



$$C^6H^4 \begin{cases} OH \\ SO^2 - OH \end{cases}$$

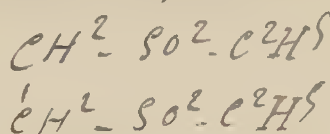
Parmi les sulfones on distingue les monosulfones, les disulfones et les trisulfones c'est à dire des corps possédant une, deux et trois fois la fonction sulfone sur le même atome de carbone ou sur des atomes de carbone différents

C'est ainsi qu'on connait l'éthylidène diéthylsulfone



$$CH^3 - CH \begin{cases} SO^2 - C^2H^5 \\ SO^2 - C^2H^5 \end{cases}$$

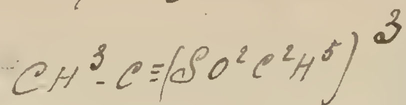
et l'éthylène diéthylsulfone



$$\begin{matrix} CH^2 - SO^2 - C^2H^5 \\ | \\ CH^2 - SO^2 - C^2H^5 \end{matrix}$$

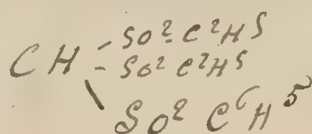
et parmi les trisulfones.

la triethylsulfone méthylméthane



$CH^3-C\equiv(SO^2C^2H^5)^3$

la diethylsulfone phenylsulfone méthane



$CH\begin{cases}SO^2C^2H^5\\SO^2C^2H^5\\SO^2C^6H^5\end{cases}$

En pharmacie on n'emploie que des disulfones. On a bien ~~ex~~ experimenté des trisulfones en therapeutique mais comme il semble que leur emploi ne soit pas plus avantageux on les a abandonnées.

L'étude de tous ces corps est due surtout à Baumann et à ses élèves. Ils ont preparé une infinité de ces dérivés les ont étudiés non seulement au point de vue chimique mais encore au point de vue therapeutique et ils ont reconnu que pour qu'une sulfone ait une action sur l'organisme il fallait qu'elle ne soit pas saponifiable

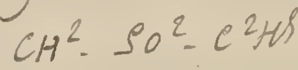
Or des travaux de Baumann Kaffer et Walter il résulte ceci:

Sont saponifiables:

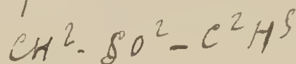
~~1°~~ les disulfones dont les groupes sulfonés sont reliés à des atomes de carbone voisins

~~2° les disulfones dont le group~~

par exemple



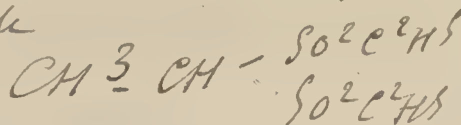
$CH^2-SO^2-C^2H^5$



$CH^2-SO^2-C^2H^5$

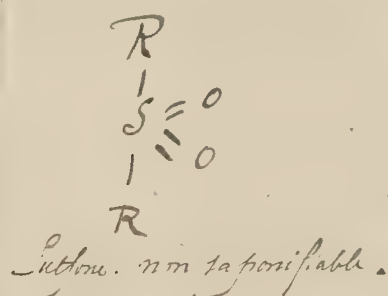
Les disulfones dont les deux groupes sulfonés sont situés sur le même atome de carbone ne sont pas saponifiables

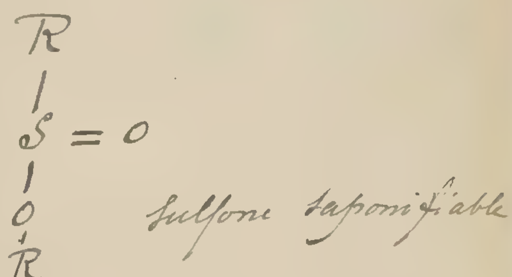
par exemple



$CH^3-CH\begin{cases}SO^2C^2H^5\\SO^2C^2H^5\end{cases}$

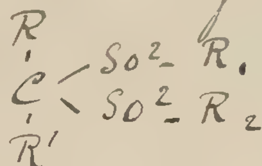
Otto a voulu donner aux disulfones saponifiables une constitution différente de celles qui ne le sont pas. D'après lui elles répondraient aux formules





D'après cette nouvelle formule on s'attendrait à voir les sulfones saponifiables plus facilement oxydables que les autres. Cependant il n'en est rien, et cette formule doit être rejetée.

On n'emploie donc en pharmacie que les disulfones non saponifiables et en particulier celles qui répondent à la formule



Nous verrons plus loin quelles sont parmi ces sulfones celles qui sont employées et qui constituent à proprement parler le groupe des sulfonals.

Les acides sulfoniques sont bien moins importants un seul d'ailleurs est employé en pharmacie, l'acide orthooxyphénylsulfonique connu sous le nom d'aseptol.

On emploie aussi quelques dérivés iodés des acides phénol-sulfoniques dont nous ferons l'étude dans le groupe des sozoiodols.

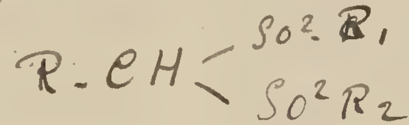
Enfin nous parlerons rapidement du quinaseptol et de l'oxyquinaseptol qui doivent être rangés dans la classe des acides sulfoniques.

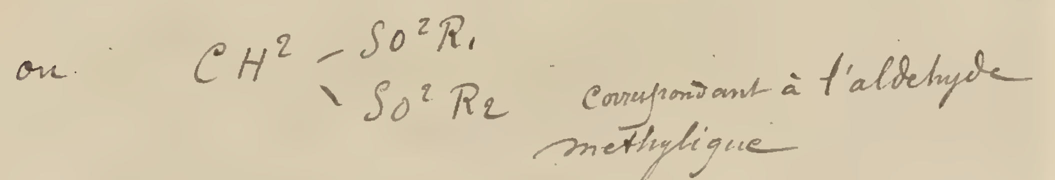
Sulfonals.

Nous venons de voir comment Baumann et ses élèves avaient été conduits à choisir pour l'emploi thérapeutique les disulfones contenant ~~les~~ deux groupes sulfonés sur le même atome de carbone.

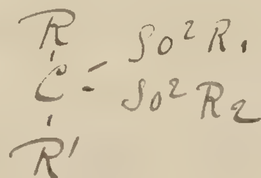
Ces disulfones sont de deux sortes :

1° Celles qui dérivent des aldehydes





2° Celles qui dérivent des acétones



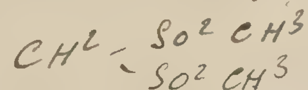
Ces dernières seules sont employées et nous allons voir pourquoi.

De nombreuses expériences physiologiques furent entreprises par Baumann et Kast (1) pour voir s'il y avait une relation entre la constitution chimique des sulfones et leur activité physiologique. Ces expériences furent faites sur des chiens et répétées au besoin sur l'homme. Elles ont porté sur un très grand nombre de sulfones préparées avec le plus grand soin dans le laboratoire de Baumann

(1) Zeitsch. für Phys. Ch. 14. p. 52

Citons quelques exemples:

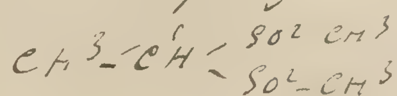
la methylène-di methylsulfone



$$CH^2 < \begin{matrix} SO^2 CH^3 \\ SO^2 CH^3 \end{matrix}$$

ne paraît pas avoir d'action physiologique

l'ethylidène di methylsulfone



$$CH^3 - CH < \begin{matrix} SO^2 CH^3 \\ SO^2 - CH^3 \end{matrix}$$

est egalement inactive, elle passe assez rapidement dans l'urine

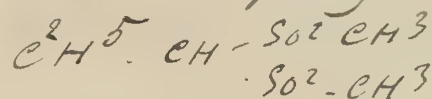
l'ethylidene diethylsulfone



$$C^2H^5 - CH < \begin{matrix} SO^2 - C^2H^5 \\ SO^2 - C^2H^5 \end{matrix}$$

produit le sommeil on n'en retrouve que des traces dans l'urine.

la propylidène dimethylsulfone



$$C^2H^5 \cdot CH - \begin{matrix} SO^2 CH^3 \\ SO^2 - CH^3 \end{matrix}$$

produit le sommeil mais paraît moins active que la précédente.

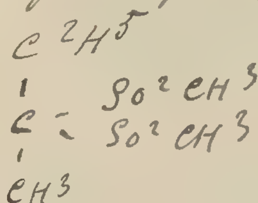
mais la propylidène di ethylsulfone



$$C^2H^5 - CH < \begin{matrix} SO^2 C^2H^5 \\ SO^2 - C^2H^5 \end{matrix}$$

est plus active et ses effets se prolongent beaucoup plus longtemps.

la dimethyl ~~ethyl~~ sulfone ethyl-methyl methane

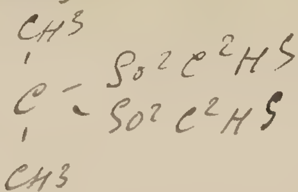


$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ | \\ C < \begin{matrix} SO^2 CH^3 \\ SO^2 CH^3 \end{matrix} \\ | \\ CH^3 \end{matrix}$$

ne paraît pas active. le chien eprouve seulement de l'incertitude dans les mouvements

Il n'en est pas de même du sulfonal

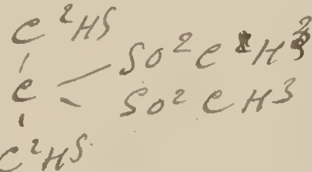
ou diethylsulfone dimethyl methane



$$CH^3 - C(SO^2C^2H^5)(SO^2C^2H^5) - CH^3$$

qui produit le sommeil et dont l'action peut se prolonger pendant 3 ou 4 jours.

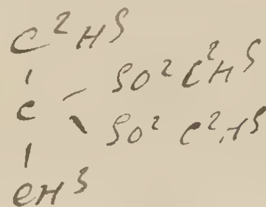
La dimethylsulfone diethyl methane isomère du sulfonal



$$C^2H^5 - C(SO^2CH^3)(SO^2CH^3) - C^2H^5$$

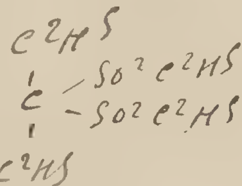
paraît agir de même

On obtient encore un meilleur resultat du moins sur les chiens avec la diethylsulfone-methylethylmethane ou Trional



$$C^2H^5 - C(SO^2C^2H^5)(SO^2C^2H^5) - CH^3$$

et aussi avec la diethylsulfone diethyl methane ou Tetronal



$$C^2H^5 - C(SO^2C^2H^5)(SO^2C^2H^5) - C^2H^5$$

De cette longue série d'experiences il résulte que :

Parmi les disulfones les seules actives sont celles qui renferment des groupes <u>ethyliques</u>.

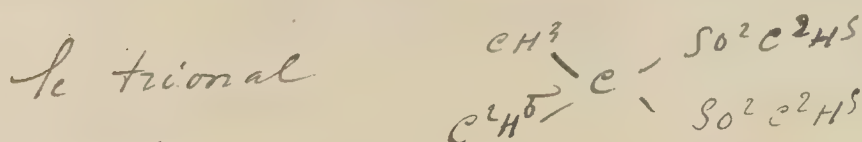
L'intensité de leur action paraît proportionnelle au nombre des groupes ethyliques.

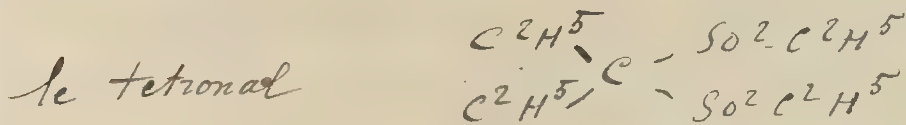
Les groupes $SO^2C^2H^5$ paraissent donner à la molécule la même activité que les groupes C^2H^5 fixés directement au carbone central.

On doit observer que pour que ces disulfones soient physiologiquement actives, il faut que leur destruction dans l'organisme ne soit pas trop rapide.

On n'emploie donc en médecine que les disulfones à groupements éthyliques, et parmi elles


le sulfonal. $\frac{CH^3}{CH^3} > C < \frac{SO^2C^2H^5}{SO^2C^2H^5}$

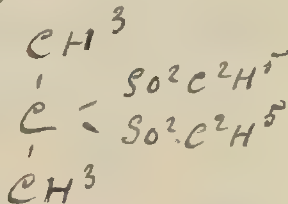

le trional $\frac{CH^3}{C^2H^5} > C < \frac{SO^2C^2H^5}{SO^2C^2H^5}$


le tetronal $\frac{C^2H^5}{C^2H^5} > C < \frac{SO^2C^2H^5}{SO^2C^2H^5}$

Nous allons les étudier successivement :

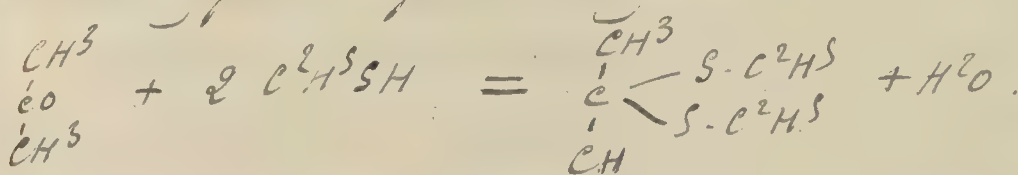
Sulfonal.

Diethylsulfone dimethylméthane -
Acetone diethylsulfone


$CH^3 - C(SO^2C^2H^5)(SO^2C^2H^5) - CH^3$

Le sulfonal a été obtenu pour la première fois par Baumann (1) en 1886 -

En faisant réagir sur l'acétone le sulfhydrate d'éthyle ou éthylmercaptan il obtint un corps qu'il appela éthylmercaptol

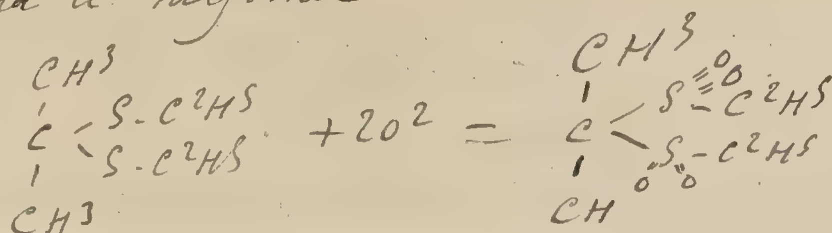

$$CH^3 - CO - CH^3 + 2\, C^2H^5SH = CH^3 - C(S\text{-}C^2H^5)(S\text{-}C^2H^5) - CH + H^2O.$$

tout à fait comparable aux acetals obtenus par l'action des alcools sur les aldéhydes.

Ce Corps oxydé par le permanganate de

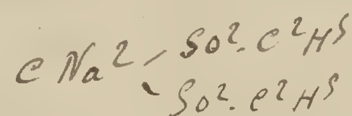
(1) Berichte 18. p. 883

potasse lui donna une disulfone qu'il appela le sulfonal

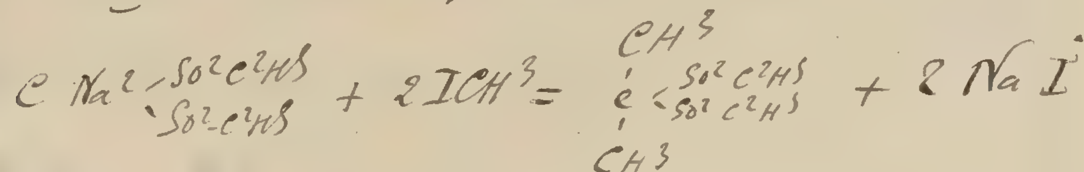


Fromm (1) l'obtint en partant de la diethylsulfone methane $CH^2 < {SO^2C^2H^5 \atop SO^2C^2H^5}$

qu'il transforma en derivé sodé



lequel sous l'influence de l'iodure de methyle se transforma en sulfonal



On le prepare aujourdhui par le procedé de Baumann.

Cette preparation comporte deux phases:

1° Preparation du mercaptol

2° Oxydation du mercaptol

1° On fait passer un courant de gaz chlorhydrique bien sec dans du mercaptan et on y ajoute peu à peu l'acetone. Le liquide s'echauffe et se trouble par suite de la formation d'eau. On obtient ainsi un produit qu'on lave à l'eau et qui desseché sur du chlorure de calcium se presente sous la forme d'un liquide mobile, peu odorant.

Si on ajoutait l'acetone en une seule fois on aurait un moins bon rendement car elle se polymeriserait sous l'influence de l'acide

chlorhydrique.

2° On introduit le mercaptol dans un récipient avec une solution de permanganate de potasse à 5 % ; on ajoute de temps en temps quelques gouttes d'acide sulfurique et on agite. Il se forme des cristaux qui viennent surnager à la surface du liquide. Lorsque le permanganate ne se décolore plus on chauffe au bain-marie pour dissoudre le sulfonal, on filtre chaud et on concentre la liqueur à la moitié de son volume.

Par refroidissement le sulfonal cristallise. On le purifie par une nouvelle cristallisation.

Bien qu'une partie du mercaptol soit détruite par oxydation on obtient encore un bon rendement : 6 gr de mercaptol donnent de 4 à 5 gr de sulfonal.

Propriétés.

Le sulfonal cristallise en prismes épais fusibles à 125°,5 en un liquide qui bout à 300° en se décomposant partiellement. Le liquide distillé se prend néanmoins en une masse de cristaux par refroidissement.

Il est soluble dans 500 parties d'eau ~~bouill~~ froide et dans 15 parties d'eau bouillante ; dans 65 parties d'alcool à 90° froid et dans 2 parties du même alcool chaud. Il est peu soluble dans l'éther. 1/136

L'acide sulfurique le dissout sans l'altérer et le précipite par addition d'eau.

Le brome le dissout de même sans paraître s'y combiner.

L'acide azotique ordinaire ne l'attaque pas, mais l'acide concentré le détruit.

Les alcalis même concentrés et bouillants ne l'attaquent pas.

Les agents hydrogénants (amalgame de sodium, étain et acide chlorhydrique) ne peuvent le réduire.

Il se distingue donc déjà par sa grande stabilité vis à vis des réactifs. D'autres réactions permettent de le reconnaître.

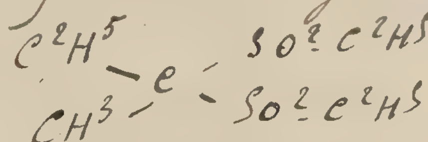
G. Vulpius propose de chauffer à sec dans un tube un mélange à parties égales de sulfonal et de cyanure de potassium il se dégage du mercaptan reconnaissable à son odeur et il se fait du sulfocyanate de potasse. Il suffit de reprendre la masse par l'eau et d'y ajouter une trace d'un sel ferrique on obtient une coloration rouge.

Chauffé de même avec du charbon, de l'acide pyrogallique, de la limaille de fer il donne naissance à du mercaptan. Lorsqu'on emploie le fer il reste dans le résidu du sulfure de fer qui par addition d'acide chlorhydrique dégage de l'hydrogène sulfuré. Il faut bien entendu s'assurer auparavant que le fer ne contient pas de sulfure.

Chauffé sur une lame de platine le sulfonal doit se volatiliser sans laisser de résidu

Trional.

Diethylsulfone-methyl-ethylmethane

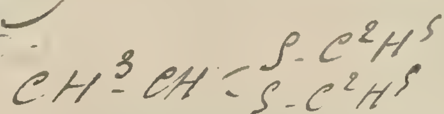


$$\begin{matrix} C^2H^5 \\ CH^3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO^2C^2H^5 \\ SO^2C^2H^5 \end{matrix}$$

Les preparations du trional sont identiques à celles du sulfonal.

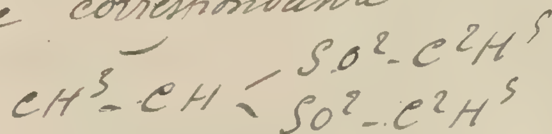
On peut partir de la methyl ethylcétone $C^2H^5-CO-CH^3$ et operer comme nous venons de l'indiquer pour le sulfonal.

On peut encore partir de l'aldehyde ethylique CH^3-CHO qu'on traite par le mercaptan en presence d'un courant d'acide chlorhydrique pour obtenir le mercaptal correspondant



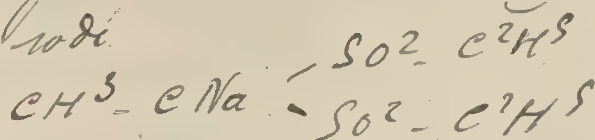
$$CH^3-CH < \begin{matrix} S-C^2H^5 \\ S-C^2H^5 \end{matrix}$$

qui oxydé par le permanganate de potasse en solution legerement acide donne la disulfone correspondante



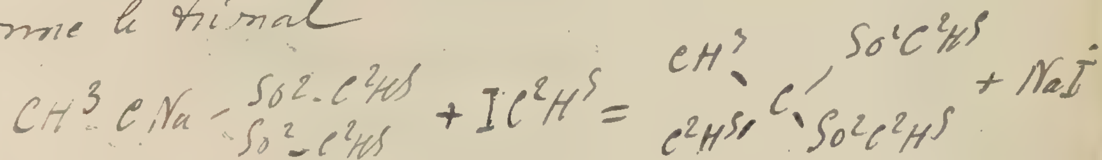
$$CH^3-CH < \begin{matrix} SO^2-C^2H^5 \\ SO^2-C^2H^5 \end{matrix}$$

Cette disulfone possede un atome d'hydrogene remplaçable par un métal et peut donner un derivé sodé



$$CH^3-CNa < \begin{matrix} SO^2-C^2H^5 \\ SO^2-C^2H^5 \end{matrix}$$

qui traité à son tour par l'iodure d'ethyle donne le trional



$$CH^3-CNa < \begin{matrix} SO^2-C^2H^5 \\ SO^2-C^2H^5 \end{matrix} + IC^2H^5 = \begin{matrix} CH^3 \\ C^2H^5 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO^2C^2H^5 \\ SO^2C^2H^5 \end{matrix} + NaI$$

On dissout donc la disulfone dans l'eau on y ajoute de la soude caustique le derivé sodé se forme, on traite alors par l'iodure d'ethyle en chauffant legerement au refrigerant ascendant pour terminer la reaction

Par refroidissement le produit cristallise on le purifie par une nouvelle cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool.

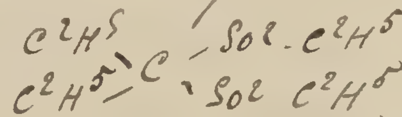
Le trional cristallise en lames brillantes à saveur amère fusibles à 76°

Un peu plus soluble dans l'eau et l'alcool que le sulfonal, dont il presente d'ailleurs les mêmes reactions.

On l'en distingue d'abord par sa saveur amère et aussi par son point de fusion qui est notablement moins elevé. On peut determiner ce point de fusion par la methode ordinaire ou plus simplement mettre quelques cristaux de trional dans un tube avec un peu d'eau, et de chauffer. Le trional se rassemble au fond du tube en une gouttelette huileuse et se dissout — Le sulfonal ne fond pas, monte à la surface du liquide et se dissout.

Tétronal.

Diethylsulfone - diethylmethane



On prepare le tetronal en partant de la diethylacetone $C^2H^5-CO-C^2H^5$ qu'on traite par le mercaptan en presence d'acide chlorhydrique. Le mercaptol obtenu (qui bout à 225-230) est oxydé par le permanganate de potasse.

Le tetronal cristallise en lamelles brillantes fondant à 89°. Il ne possede pas la saveur amère du trional ce qui permet de l'en distinguer.

Aseptol -

Acide orthoxyphenylsulfureux - acide ortho phenol sulfureux
acide sozalique.



$C^6H^4 \begin{smallmatrix} - OH \\ - SO^3H \end{smallmatrix}$

On designe sous le nom d'aseptol un corps plus ou moins pur composé surtout d'acide orthophenol sulfonique

On le prepare en traitant à froid le phenol par l'acide sulfurique.

On melange en ayant soin de refroidir 100 parties de phenol ~~par~~ avec 90 parties d'acide sulfurique. On sature l'excès d'acide par le carbonate de baryte et on concentre dans le vide à basse temperature.

Il faut en effet eviter l'elevation de temperature qui transformerait l'acide ortho en acide para.

L'aseptol se presente sous forme d'un liquide visqueux legèrement coloré en rouge d'une densité de 1.450, soluble dans l'eau.

Refroidi à -8° il cristallise en aiguilles mamelonnées très deliquescentes.

Il est soluble en toutes proportions dans l'eau, l'alcool, la glycerine.

Il donne avec les alcalis des ~~bases~~ sels solubles susceptibles de cristalliser.

Il presenterait sur le phenol et l'acide salicylique l'avantage de n'être point caustique et d'être plus soluble.

Il ne semble pas cependant très employé en therapeutique.

Citons pour mémoire à coté de l'aseptol le Sozol ou para-phenol sulfonate d'alumine et l'alumnol ou β naphtol sulfonate d'alumine

Sozoiodols.

D'une manière generale on designe sous le nom de sozoiodols les sels sodiques ou potassiques des derivés iodés des acides phenol-sulfoniques.

Ces corps ont été proposés comme antiseptiques au même titre que les derivés iodés des phenols sur lesquels ils auraient l'avantage d'être solubles. Ces corps sont d'ailleurs assez peu employés.

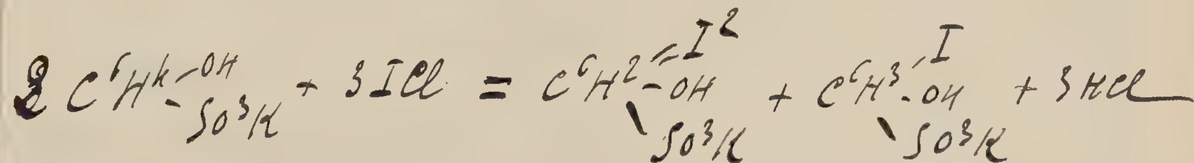
On les obtient en traitant les acides phenolsulfoniques en solution alcaline par le chlorure d'iode.

On peut procéder de diverses manières.

1° On dissout le phenolsulfonate dans l'eau, on y ajoute de l'iode et on fait arriver un courant de chlore.

2° On peut encore ajouter à la solution de phenolsulfonate de l'iodure de potassium puis de l'acide chlorhydrique chargé d'acide nitreux, ou additionné de nitrite de soude. Il se forme du chlorure d'iode qui reagit sur le phenolsulfonate pour donner un sozoiodol.

En general on obtient à la fois un derivé monoiodé et un derivé biiodé



$$2\,C^6H^4{<}^{OH}_{SO^3K} + 3\,ICl = C^6H^2{<}^{I^2}_{OH\,SO^3K} + C^6H^3{<}^{I}_{OH\,SO^3K} + 3\,HCl$$

En acidifiant legerement la liqueur on obtient le derivé biiodé _ le derivé monoiodé plus soluble reste dans les eaux mères

et cristallise par evaporation.

Ce sont surtout les derivés biiodés qui sont employés.

On a introduit en therapeutique

le diiodoparaphenolsulfonate de soude ou sozoiodol soluble

le diiodoparaphenolsulfonate de potasse ou sozoïodol peu soluble

les diiodopara ~~phenol~~ crésol sulfonates de soude et de potasse.

les diiodo-orthocrésolsulfonates de soude et de potasse

le ~~diiodo~~ iodothymolsulfonate de potasse.

Nous ne retiendrons que les deux premiers et le dernier.

On prepare d'abord la solution de chlorure d'iode de la façon suivante :

On melange 5 Kilogr. d'iode avec 20 Kg d'acide chlorhydrique de densité 1.26 ; on fait passer dans le melange un courant d'acide nitreux jusqu'à ce que tout l'iode soit dissous. On ajoute alors à cette solution du carbonate de potasse jusqu'à Commencement de precipitation.

D'autre part on dissout 4.Kgr 500 de phenolsulfonate de potasse dans 15 Kgr d'eau et on y ajoute la moitié de la dissolution d'iode que nous venons

d'indiquer. Il se forme une masse cristalline en même temps que la liqueur devient fortement acide par suite de la formation d'acide chlorhydrique. On neutralise alors par le carbonate de potasse et on ajoute la seconde moitié de la solution de chlorure d'iode. Le précipité est recueilli lavé à l'eau et purifié par cristallisation dans l'alcool, où il est peu soluble à froid.

Le sel sodique se prépare de la même manière, il est beaucoup plus soluble que le précédent.

On a préparé aussi les sels de mercure de zinc, d'alumine, de baryte. Ce dernier permet d'obtenir à l'état pur l'acide diiodoparaphénolsulfonique en le décomposant par la quantité théorique d'acide sulfurique.

~~Di~~Iodothymolsulfonate de potasse.

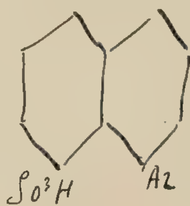
Ce corps se prépare directement par l'action de l'iode sur le thymolsulfonate de baryte. On obtient un précipité qu'on transforme en sel de potasse par ébullition avec ~~un~~ du carbonate de potasse.

On obtient ainsi des cristaux jaunes, assez solubles dans l'eau et l'alcool.

Quinaseptol et Oxyquinaseptol.

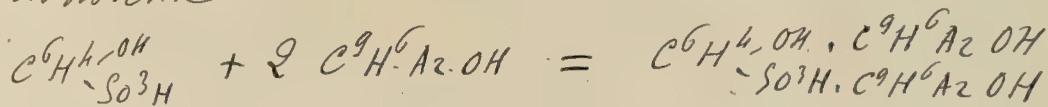
Ces deux corps sont employés comme antiseptiques, mais malgré l'analogie de leur nom, ne représentent pas des corps de formule analogue, le dernier n'est pas le dérivé „oxy„ du premier.

Le quinaseptol ou diaphtol est l'acide orthoxyquinoleine sulfonique.



tandis que l'oxyquinaseptol ou diaphtérine est une combinaison d'aseptol ou acide orthoxy-phenylsulfonique $C^6H^4{<}^{SO^3H}_{OH}$ avec deux molecules d'oxyquinoleine $C^9H^6.OH.Az$

Malheureusement, l'histoire chimique de ces corps est assez incomplète ; en particulier pour le dernier, Emmerich qui l'a lancé, n'indiqua même pas de quelle oxyquinoleine il s'agissait. C'est une poudre jaune cristallisée, très soluble dans l'eau fusible à 85°. D'après le journal de Pharmacie et de Chimie (1) on l'obtient en saturant l'aseptol avec la quantité calculée d'orthoxy-quinoleine

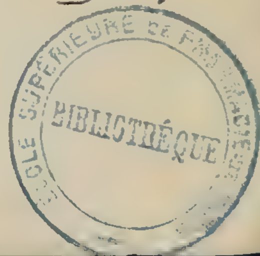


$$C^6H^4{<}^{OH}_{SO^3H} + 2\ C^9H^6.Az.OH = C^6H^4{<}^{OH.C^9H^6Az\,OH}_{SO^3H.C^9H^6Az\,OH}$$

Sa solution aqueuse prend avec le perchlorure de fer une coloration vert bleuatre.

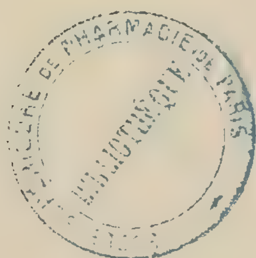
Sa valeur thérapeutique peut être reportée sur l'oxyquinoleine qu'il contient.

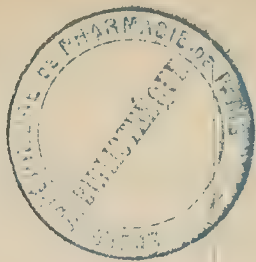
Quant au quinaseptol il fond à 295 ; il donne avec le perchlorure de fer une coloration verte, avec l'acétate d'urane une coloration rose, et donne avec les bases des sels qui paraissent aussi antiseptiques que le quinaseptol lui même.



(1) J. de Ph. et de Ch. 1896. (3) p. 495

Amines grasses.





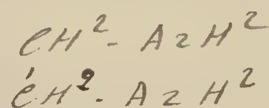
Amines grasses.

On a employé en médecine fort peu d'amines grasses. Autrefois on a préconisé une soi disant propylamine qui n'était autre chose que de la triméthylamine et qui paraît aujourd'hui complètement abandonnée.

Nous ne parlerons dans ce chapitre que d'un dérivé de l'éthylène diamine, connu sous le nom d'argentamine.

Argentamine.

On vient de préconiser sous le nom d'argentamine la dissolution d'un sel d'argent, le phosphate, dans l'éthylène-diamine.



$$\begin{array}{l} CH^2-AzH^2 \\ CH^2-AzH^2 \end{array}$$

qui est l'amine grasse correspondant au glycol, et qu'on prépare par l'action de l'ammoniaque sur le bromure d'éthylène.

On sait que les amines grasses peuvent au même titre que l'ammoniaque dissoudre en général les sels d'argent.

Pour préparer l'argentamine, on ajoute petit à petit et en agitant sans cesse, 10 parties de phosphate d'argent à une solution de 10 parties d'éthylène diamine dans 10 parties d'eau. (1)

On peut remplacer le phosphate par un autre sel d'argent, azotate, chlorure etc. Une telle solution peut être diluée sans

(1) Pharm. Centr. 1894. p. 179

précipiter, et l'addition de chlorure de sodium ne la trouble même pas.

Cela ne doit pas surprendre car il y a d'après les proportions données un grand excès de base.

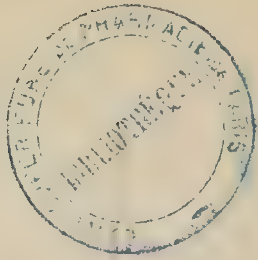
L'avantage que présente cette solution argentique est ne plus coaguler l'albumine comme le font d'ordinaire les sels d'argent.

Le prix très élevé de l'éthylène diamine sera un obstacle sérieux à la généralisation de l'emploi de telles solutions.

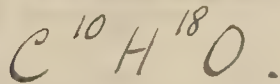
Enfin, il ne faut pas perdre de vue que la saturation de l'amine par un acide peut amener la précipitation du sel d'argent qu'elle dissout et nuire par conséquent à l'effet qu'on attend du médicament.

Produits naturels non azotés





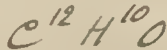
Eucalyptol.



$C^{10}H^{18}O$.

Cinéol, Cajeputol, Spicol, Terpane.

En 1841 Wölckel (1) retira de l'essence de semen contra, un corps bouillant vers 175°, et auquel il donna pour formule



$C^{12}H^{10}O$

Le corps qu'il avait entre les mains n'était pas pur, Kraut (2) démontra que c'était un mélange d'un carbure terpénique $C^{10}H^{16}$ et d'un corps oxygéné le Cinéol, répondant à la formule



$C^{10}H^{18}O$

isomère par conséquent du bornéol.

Ce corps fut l'objet d'un grand nombre de travaux parmi lesquels il faut citer ceux de Faust et Homemeyer, Græbe, Hell, Stürcke, Ritter, Wallach et Brass, etc

D'autres savants identifièrent ce Cinéol avec d'autres corps déjà connus ou qu'ils venaient de découvrir.

C'est ainsi que Wright et Lambert (3) Schmidl (4) et plus tard Voiry (5) le retirèrent de l'essence de Cajeput. (Cajeputol)

Cloez (6), Jahn (7) Bouchardat et Voiry (8) de l'essence d'Eucalyptus globulus. (Eucalyptol) et de la plupart des autres variétés d'Eucalyptus.

(1) Annalen. 38. p. 110
(2) Jahr. für Chemie. 1862. p. 460
(3) Berichte 7. p. 598
(4) Repertoire de Chimie pure. 1861. p. 234
(5) C.R. 106. p. 1538
(6) id 70. p. 687
(7) Berichte. 17. p. 2943
(8) C.R. 106. p. 1419

Bouchardat et Voiry (1) de l'essence d'aspic d'où le nom de spicol.

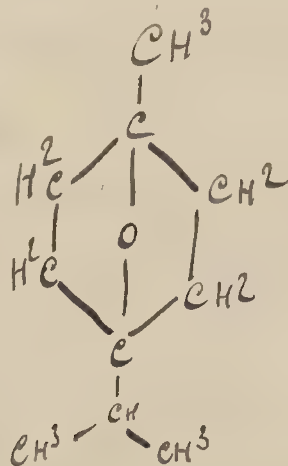
On le trouva également dans l'essence
de romarin (Weber) (2)
de feuilles et de baies de laurier. Wallach (3)
de Niaouli (extraite des feuilles du Melaleuca viridis)
de sauge,
de lavande,
de galanga. etc

M. M. Bouchardat et Voiry ont constaté la présence de ce corps dans le terpinol de List obtenu en traitant la terpine par l'acide sulfurique et ont proposé de remplacer les différents noms donnés à ce corps par celui plus général de

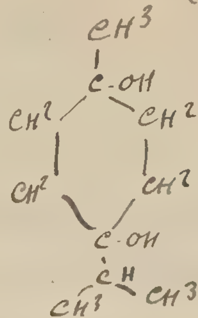
<u>terpane</u>.

Néanmoins en pharmacie on le désigne ordinairement sous le nom d'Eucalyptol car c'est en général de l'essence d'Eucalyptus qu'on le retire.

Wallach et Brass se basant sur les différentes propriétés de ~~l'eu~~ l'eucalyptol et en particulier sur ce qu'il ne donne pas d'éther avec les acides, ce qui exclut la fonction alcool, et sur ce qu'il ne se combine ni au bisulfite de soude ni à l'hydroxylamine ce qui exclut la fonction aldéhyde ou acétone, lui donnent la formule de constitution suivante :



ce qui en fait l'ether oxyde interne de la terpine



Préparation

On peut preparer l'Eucalyptol au moyen de toutes les essences citées plus haut. Cependant on s'adresse plus generalement à l'essence d'Eucalyptus et en particulier à celle de l'Eucalyptus globulus qui en contient près de 50%.

Cependant les autres variétés d'Eucalyptus, amygdalina, robusta, leucoxylon, acmenoïdes, fissilis, etc contiennent de l'Eucalyptol. Seules les essences d'Eucalyptus victoriæ et goniocalyx en contiennent peu ou point

Quelle que soit l'essence que l'on emploie on peut appliquer l'un des procédés suivants:

1° Procedé de Schimmel. On rectifie l'essence et on recueille ce qui passe entre 170° et 180°. Dans le liquide distillé et refroidi à 0°, on fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec. Le liquide rouge saturé d'acide ne tarde pas à se prendre en une masse de cristaux qu'on essore et qu'on traite par de l'eau legèrement alcaline. On obtient ainsi un liquide huileux qu'on separe et qu'on distille dans un courant de vapeur d'eau. Le liquide obtenu est de nouveau soumis à l'action du gaz chlorhydrique. On répète ce traitement jusqu'à ce que les cristaux de chlorhydrate soient d'un blanc de neige. Cependant par ce procédé on obtient un produit retenant

toujours des traces de chlore et dont on ne peut le debarrasser.

2° Voiry (1) a indiqué un procédé moins long et qui donne un produit absolument pur:

On rectifie l'essence et on recueille ce qui passe entre 172 et 180° en fractionnant de 2 en 2 degrés. On introduit chacune de ces portions dans une sorte d'allonge à robinet dont le tube d'écoulement est fixé sur un vase où on peut faire le vide au moyen d'une trompe — L'allonge est elle même placée dans un vase où on met le mélange refrigérant. — Le liquide se prend en une masse de cristaux au bout d'une heure environ. On ouvre alors le robinet on laisse écouler le liquide non congelé et on essore les cristaux au moyen de la trompe. On les fait fondre alors et on les soumet à une nouvelle cristallisation dans les mêmes conditions.

On peut pour faciliter la cristallisation amorcer avec un cristal d'Eucalyptol.

Propriétés physiques. L'eucalyptol est un liquide mobile, incolore d'une odeur tenant de la menthe et du camphre, d'une saveur d'abord fraiche et devenant brûlante.

Il se solidifie à 5° et fond à + 1°.
il bout à 175°

Densité à 0°. 0,940

Il est inactif sur la lumière polarisée, insoluble dans l'eau, soluble dans l'al-

(1) C.R. 106. p. 1419

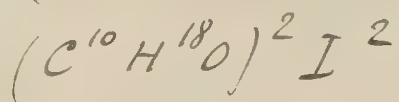
l'ether, le chloroforme, les huiles, le sulfure de carbone, l'acide acetique cristallisable, etc.

Propriétés chimiques
Action des halogènes.

Le Brome et l'iode reagissent sur l'Eucalyptol en solution dans l'ether de pétrole pour donner des produits d'addition cristallisés. Wallach et Brass.



$$(C^{10}H^{18}O)^2 Br^2$$



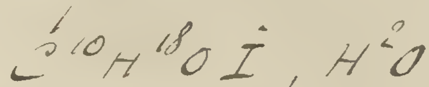
$$(C^{10}H^{18}O)^2 I^2$$

En presence d'un excès de brome on obtient un dibromure



$$C^{10}H^{18}O\,Br^2$$

L'iode en solution dans l'iodure de potassium reagit sur l'Eucalyptol pour donner des aiguilles cristallines d'un vert metallique.



$$C^{10}H^{18}O\,I,\ H^2O$$

Kraut et Wahlforss.

Action des déshydratants

L'anhydride phosphorique chauffé à 60° avec de l'eucalyptol le deshydrate et donne un liquide que Faust et Homemeyer (1) avaient pris pour du Cymène mais que Græbe (2) demontra être du Cinène $C^{10}H^{16}$. Il se forme en même temps un Carbure $C^{10}H^{18}$ et du bicinène $C^{20}H^{32}$.

Heller Stucke (3)

Si on chauffe pendant 5 heures au bain marie un melange d'Eucalyptol (20p) d'alcool (10p) et d'acide sulfurique (5p) on obtient du terpinène $C^{10}H^{16}$ et du terpinolène. Wallach

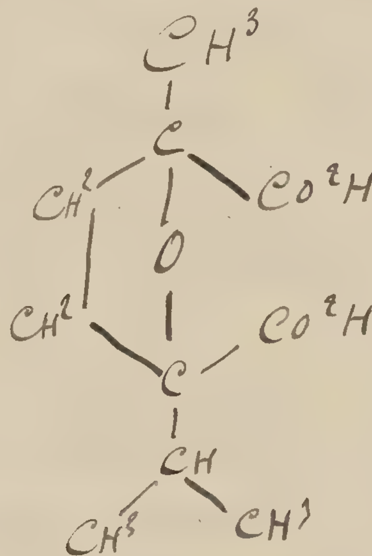
(1)
(2) Berichte 5 p. 680 — 7. p. 1429
(3) id 17. p. 1970

Action des oxydants.

L'eucalyptol chauffé au bain marie avec une solution de permanganate de potasse se transforme en acide cinéolique. $C^{10}H^{16}O^{5}$, acide oxalique et acide acetique.

Wallach et Brass donnent à cet acide la formule suivante:

Cinéolique



Avec l'acide azotique l'oxydation est plus violente, il ne se forme que de l'acide carbonique, de l'acide oxalique, de l'acide acétique et de l'acide propionique mais pas d'acide aromatique.

Action des hydracides.

La partie la plus intéressante de l'histoire chimique de l'Eucalyptol est certainement l'action des hydracides sur ce corps.

Lorsqu'on fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans de l'eucalyptol refroidi on obtient des cristaux de chlorhydrate

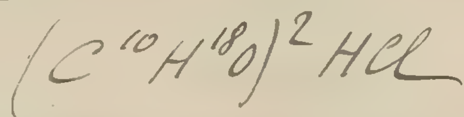
$$C^{10}H^{18}O.HCl$$

qui fondent à 30° - 35°

Ce corps est très instable, il ne se conserve qu'en présence d'une atmosphère d'acide chlorhydrique sec.

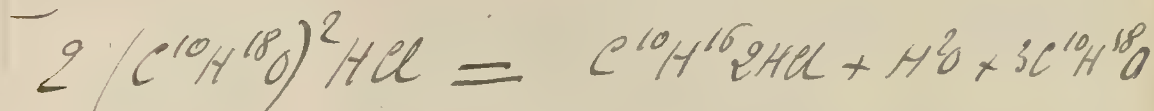
La moindre trace d'humidité, ou la chaleur le décompose en acide chlorhydrique et eucalyptol.

Lorsqu'on fait passer un courant de gaz chlorhydrique dans une solution refroidie d'eucalyptol dans l'éther de pétrole on obtient des cristaux de sous-chlorhydrate



$$(C^{10}H^{18}O)^2 HCl$$

très instable comme le précédent et qui se décompose spontanément à la température ordinaire, même en tube scellé, en eau, eucalyptol et dichlorhydrate de terpilène



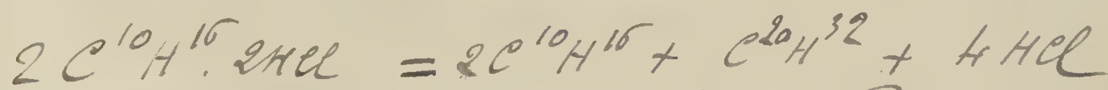
$$2(C^{10}H^{18}O)^2 HCl = C^{10}H^{16}2HCl + H^2O + 3C^{10}H^{18}O$$

Mais si au lieu d'opérer à froid on fait réagir l'acide chlorhydrique sur l'eucalyptol chauffé au bain-marie et si on laisse ensuite refroidir à 40° le liquide se prend en une masse de cristaux de chlorhydrate de Cinène.



$$C^{10}H^{18}O + 2HCl = C^{10}H^{16}2HCl + H^2O$$

Si au lieu de laisser refroidir on distille, ce dernier corps se décompose et il passe à la distillation de l'acide chlorhydrique, du cinène et du dicinène.



$$2C^{10}H^{16}.2HCl = 2C^{10}H^{16} + C^{20}H^{32} + 4HCl$$

Hell et Ritter (1)

(1) Berichte 17. p. 1977.

L'acide bromhydrique dans les mêmes conditions réagit absolument de même.

On obtient:

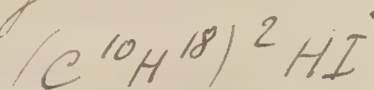
le bromhydrate $C^{10}H^{18}O.HBr$

le sous bromhydrate $(C^{10}H^{18}O)^2HBr$

le bromhydrate de Cinène $C^{10}H^{16}.2HBr$

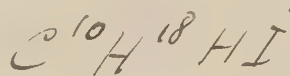
Ces différents corps sont beaucoup plus stables que les chlorhydrates correspondants.

Si on fait réagir sur l'eucalyptol refroidi de l'acide iodhydrique sec, on obtient d'abord des aiguilles cristallines de sous-iodhydrate.



$(C^{10}H^{18})^2HI$

Si on continue l'action de l'iode, ces cristaux disparaissent complètement et se transforment en une huile qui abandonnée à elle même laisse déposer des cristaux tabulaires d'iodhydrate



$C^{10}H^{18}HI$

fondant à 84°. 85°

Si on continue l'action de l'acide iodhydrique, le mélange s'échauffe et on obtient finalement des cristaux d'iodhydrate de Cinène

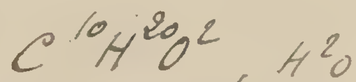


$C^{10}H^{16}2HI$

On le voit l'action de l'acide iodhydrique est tout à fait comparable à celle de l'acide chlorhydrique et de l'acide bromhydrique

D'autre part le souschlorhydrate obtenu par l'action de l'acide chlorhydrique sur l'eucalyptol en solution dans la

ligroïne, abandonné pendant plusieurs mois en presence de l'eau se transforme lentement en cristaux de ~~terpine~~ hydrate de terpine



$C^{10}H^{20}O^{2}, H^{2}O$

Ce qui relie l'eucalyptol à la serie terpenique.

M.M. Bouchardat et Voiry ont démontré que la réaction inverse avait lieu. Quand on traite la terpine par l'acide sulfurique étendu à l'ébullition on obtient un mélange de corps connu sous le nom de terpinol de List et qui contient une grande quantité de terpane dont ils ont démontré l'identité avec le ~~ment~~ eucalyptol.

Le perchlorure de phosphore ne réagit pas à froid sur l'eucalyptol.

A chaud il y a deshydratation et formation de Cinène.

Il en est de même du Chlorure de benzoïle.

Le sodium ne se combine pas ~~au~~ l'eucalyptol, alors qu'il se combine au menthol avec dégagement d'hydrogène.

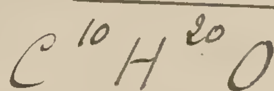
L'eucalyptol ne se combine ni au bisulfite de soude, ni à l'hydroxylamine ni à la phénylhydrazine ce qui ~~exclut~~ démontre qu'il ne possède pas de fonction aldéhydique ou cétonique

Nous avons vu que l'eucalyptol est inactif sur la lumière polarisée. Cette propriété permet de s'assurer de sa pureté. Le commerce livre souvent sous le nom d'eucalyptol de l'essence d'eucalyptus mal rectifiée. Or cette essence est légèrement dextrogyre. Cependant lorsque l'essence a été bien rectifiée la déviation est si faible qu'on ne peut avoir recours à ce procédé pour déceler l'impureté. On place alors l'eucalyptol dans un mélange réfrigérant de glace et de sel. S'il est pur et bien préparé il doit se prendre en une masse de cristaux fondant ensuite à 1°. C'est là le meilleur caractère de pureté.

Le polarimètre permet de reconnaître dans l'eucalyptol l'addition d'essence de térébenthine

Menthol.

Camphre de menthe. Terpanol



$C^{10}H^{20}O$

Le menthol paraît avoir été connu depuis très longtemps en Chine et au Japon où on l'emploie comme remède sous les noms de Hakka-no-sei ou Hakka-no-Hari.

En Europe on ne le connaissait pas avant 1832 époque à laquelle une épidémie de choléra occasionnant une consommation considérable d'essence de menthe, le commerce se vit dans la nécessité d'importer des essences américaines qui par refroidissement abandonnèrent d'abondants cristaux auxquels on donna le nom impropre de <u>camphre de menthe</u>.

Dumas (1) le premier fit l'analyse de ces cristaux et leur assigna pour formule



$C^{10}H^{20}O$

Cette analyse fut confirmée peu de temps après par Blanchet et Sell (2)

En 1839 Walter (3) se basant sur ce qu'il n'avait pu obtenir les ethers sulfurique et chlorhydrique de ce corps en conclut que ce n'était pas un alcool mais un aldéhyde analogue au Camphre.

Cependant Oppenheim (4), en 1861 parvint à préparer les ethers acetique, butyrique, chlorhydrique et en 1863 les ethers iodhydrique et bromhydrique, ce qui lui permit de conclure à l'existence de la fonction alcool

(1) Ann. de Chimie et phys. L. p. 232
(2) Annalen VI. p. 293
(3) Ann. de Chimie et phys. LXII p. 83
(4) C.R. 1861 et 1862

et proposa en conséquence de l'appeler menthol.

En 1881 Moriya(1) de Tokio prépara l'acétone correspondant et quelques années plus tard G. Arth(2) obtint par oxydation l'acide oxymenthylique et prépara un certain nombre d'ethers nouveaux.

Le menthol n'a pas encore été préparé synthetiquement, cependant MM. Bouchardat et Lafont(3) ont préparé l'ether chlorhydrique du menthol en partant de la terpine.

Modes de formation.

Le menthol se retire de l'essence de menthe, (mentha piperita, arvensis) où il se trouve mélangé à un carbure terpénique de formule $C^{10}H^{16}$ et à du menthone. $C^{10}H^{18}O$

On l'a obtenu en traitant le chlorhydrate de menthylamine par l'acide azoteux à 100° (4)

Beckmann et Pleissner(5) l'ont préparé en traitant le Pulégone (retiré de l'essence de mentha pulegium) en solution etherée par le sodium.

Berckenheim(6) dit l'avoir obtenu en traitant l'iodhydrate de terpène par l'acetate d'argent et saponifiant l'ether acétique obtenu, ce qui le relierait à la serie du terebenthène.

Préparation.

On prépare le menthol au moyen de l'essence de menthe. Dans le commerce on distingue les essences americaine, allemande et anglaise.

(1) Journ. of Chem. Soc. 1881 mars.
(2) Soc. Chim. 41 p. 332
(3) Ann. de Ch. et Phys.
(4) J. de la Soc. Chim. russe. 27.42.74
(5) Annalen. 262. p. 32
(6) Soc. chim. 1892. p. 1344

C'est cette dernière qui est la plus estimée comme parfum et c'est elle qui donne le meilleur rendement en menthol.

On refroidit l'essence au dessous de 0° on sépare les cristaux, on les essore, on les fait sécher; on soumet de nouveau la partie restée liquide à l'action du mélange réfrigerant, on sépare encore les cristaux et on renouvelle cette opération une troisième fois.

On peut encore obtenir le menthol par distillation fractionnée de l'essence de menthe; on recueille ce qui passe entre 200° et 215° et on fait cristalliser. On obtient un meilleur rendement en menthol en traitant préalablement l'essence par le sodium qui transforme le menthone en menthol (1)

On trouve aussi dans le commerce du menthol fabriqué au Japon avec l'essence du mentha arvensis.

Propriétés physiques.

Le menthol se présente en cristaux possédant une odeur fraîche de menthe, fusibles à 42° en un liquide bouillant à 210°.

Sa densité est de 0,890 à 15°

Il dévie à gauche ~~le plan de~~ la lumière polarisée.

D'après G. Arth, en solution alcoolique son pouvoir rotatoire est de $\alpha_D = -50°.1$ pour les solutions au 1/10ème et de $-49°.4$ pour les solutions au 1/20ème.

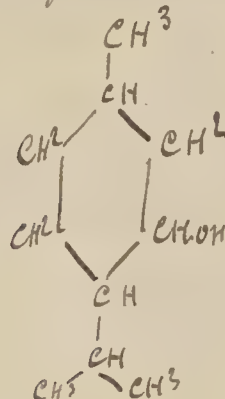
Il est peu soluble dans l'eau, mais très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la ligroïne, l'acide acétique cristallisable, l'acide chlorhydrique concentré.

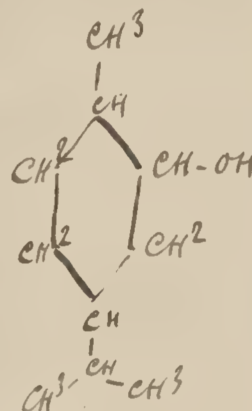
(1) Beckmann. Jahresberichte. 1887. p. 1472.

Menschutkin (1) a déterminé sa vitesse d'éthérification et en conclut que le menthol est un alcool secondaire.

Si l'on en croit les travaux de Gladstone et de Kannonikow (2) sur le pouvoir rotatoire moléculaire il faut admettre que dans le menthol il n'existe pas de double liaison entre les atomes de carbone.

D'autre part la formation de l'hexahydrocymène et du cymène en partant du menthol conduit à adopter pour ce dernier corps ~~[illegible]~~ l'une des formules suivantes qui ne diffèrent que par la position du groupement CHOH.





Nous allons voir que ces formules s'accordent bien avec les propriétés chimiques du menthol.

Action de l'hydrogène naissant.

Lorsqu'on chauffe le menthol en tube scellé à 200° avec de l'acide iodhydrique on obtient le menthonaphtène

$$C^{10}H^{20}$$

Ce qui relie le menthol à la série cyclique saturée.

Partant de ce fait Berckenheim (3) a essayé de préparer le menthol en partant du naphtène. En faisant passer un courant de chlore dans ce carbure il a obtenu un dérivé chloré répondant à la formule $C^{10}H^{19}Cl$ mais qu'il n'a pu identifier avec l'éther chlorhydrique du menthol.

(1) Journal de la Société chimique russe 13. p. 569
(2) id. 13. p. 278
(3) Soc. Chim. 1892. p. 1344

Action des halogènes — A l'état libre et surtout en présence de la lumière solaire le chlore et le brome donnent naissance à un grand nombre de dérivés de substitution qui sont encore mal étudiés.

Le brome introduit peu à peu dans une solution acétique de menthol précipite un liquide huileux qui n'est autre que le bromure de menthyle, ou éther bromhydrique du menthol. $C^{10}H^{19}Br$.

L'iode donne lentement avec le menthol en solution chloroformique une coloration indigo qui disparaît par la potasse. Cette réaction est caractéristique de la présence du menthol.

Action des oxydants. — En traitant le menthol en tube scellé par l'acide sulfurique et le bichromate de potasse à 120°, Moriya (de Tokio) a obtenu la menthone qui n'est autre que l'acétone correspondant au menthol

Avec le permanganate de potasse l'oxydation va plus loin. A froid et en présence d'acide sulfurique il donne de l'acide oxymenthylique $C^{10}H^{18}O^3$ les acides carbonique, formique, propionique, butyrique et un acide bibasique de formule $C^7H^{12}O^4$ auquel G. Arth (1) a donné le nom d'acide β. pimélique.

On peut encore obtenir l'acide oxymenthylique en même temps que la menthone en traitant le menthol en solution acétique par l'acide chromique.

L'acide azotique fumant employé en excès (acide azotique 20 - menthol 1 p.) oxyde violemment le menthol en donnant un acide bibasique répondant à la formule $C^5H^8O^4$ qui fond comme l'acide pyrotartrique son isomère à 96°.5 mais dont les sels d'argent et de baryte sont insolubles alors que les pyrotartrates des mêmes métaux sont solubles. Moriya (2)

(1) G. Arth. Soc. Chim. 41. p 332.
(2) Journ. of Chem. Soc. 1881. Mars.

Action des déshydratants

Lorsqu'on chauffe au bain-marie du menthol avec de l'acide sulfurique concentré on obtient un liquide huileux formé de menthène $C^{10}H^{18}$ (Walter)(1) et de cymène et d'hydrocymène (Wagner)(2)

L'anhydride phosphorique, le sulfate acide de potasse donnent aussi du menthène

Sieckers et Cremers (3)

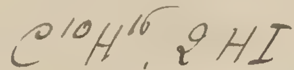
En chauffant à 250°-280° en tube scellé du menthol avec du sulfate de cuivre anhydre Brühl(3) a obtenu le Cymène.

Atkinson et Yoshida en chauffant 3 parties de menthol avec 5 p. d'acide iodhydrique de densité 1.7 et traitant le produit obtenu par la soude, ont obtenu un terpène $C^{10}H^{16}$ et en même temps de petites quantités de menthène et de mentho-naphtène

Il résulte de cette expérience qu'on peut passer de la série du menthol à la série terpénique

MM. Bouchardat et Lafont(4) ont résolu le problème inverse.

En traitant à froid la terpine par l'acide iodhydrique ils ont obtenu le diiodhydrate de terpilène



$C^{10}H^{16}, 2HI$

qui chauffé au bain marie perd de l'iode donne du diterpilène et un corps répondant à la formule $C^{10}H^{19}I$

Ce corps paraît identique avec l'iodure de menthyle chauffé avec l'acétate de potasse en solution alcoolique il donne du menthène $C^{10}H^{18}$ qui fixe une molécule d'acide chlorhydrique et le chlorhydrate obtenu a toutes les propriétés de l'éther chlorhydrique du menthol

(1) Ann. de Chimie et Phys. 1839. p. 83
(2) Berichte 27. p. 1638
(3) Berichte 24. p. 3373
(4) Ann. de Ch. et Phys.

D'autre part Berckenheim (loc. cit.) en traitant ce même iodhydrate de terpilène $C^{10}H^{19}I$ par l'acétate d'argent a obtenu l'éther acétique du menthol qui par saponification lui a donné une petite quantité d'un liquide présentant une odeur et une saveur analogues à celles du menthol. Cependant il n'a pu analyser ni faire cristalliser ce produit.

Action des acides

L'acide chlorhydrique réagit lentement (8 jours) sur le menthol à 100° en donnant le chlorure de menthyle $C^{10}H^{19}Cl$ qui bout à 209-210 en se décomposant partiellement. On peut hâter l'éthérification du menthol en chauffant le mélange pendant [illegible] heures à 120°.

L'acide bromhydrique donne aussi mais plus difficilement de l'éther bromhydrique.

On n'a pu jusqu'ici obtenir l'éther iodhydrique par ce procédé.

Pour préparer ces éthers on s'adresse au tribromure de phosphore pour l'éther bromhydrique et à un mélange d'iode et d'iodure de phosphore pour l'éther iodhydrique (Oppenheim (1)).

L'acide sulfurique ne donne pas d'éther car il y a déshydratation du menthol et production de cymène, d'hydrocymène et surtout de menthène.

Si on chauffe le menthol avec 5 fois son volume d'acide azotique fumant on obtient un corps huileux, explosif, dont l'analyse n'a pu être faite, mais qui, sous l'influence de

(1) CR. 1863

l'hydrogène naissant se transforme en menthylamine

$$C^{10}H^{19}AzH^2$$

ce qui semblerait indiquer qu'il repond à la formule $C^{10}H^{19}.AzO^2$, ce serait donc l'ether azotique du menthol. Morija (loc. cit.)

L'acide acetique chauffé pendant 36 heures à 150.170° avec du menthol donne l'ether acetique qui saponifié par la soude régénère le menthol. Oppenheim

L'acide butyrique chauffé à 200° pendant plusieurs jours avec du menthol donne l'ether butyrique Oppenheim

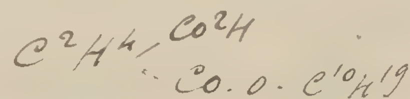
G. Arth en chauffant à 170° pendant 48 heures de l'acide benzoïque avec du menthol a obtenu l'ether benzoïque qui cristallise tres bien et fond à 54°.

Il a obtenu avec les acides bibasiques des ethers neutres et des ethers acides.

Ainsi l'acide succinique donne l'ether neutre

$$C^2H^4 \left\langle \begin{array}{l} CO.O.C^{10}H^{19} \\ CO.O.C^{10}H^{19} \end{array} \right.$$

mais l'anhydride donne l'ether acide



$$C^2H^4 \left\langle \begin{array}{l} CO^2H \\ CO.O.C^{10}H^{19} \end{array} \right.$$

Il en est de même de l'acide orthophtalique qui donne deux ethers

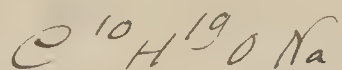
l'ether neutre qui fond à 133°

l'ether acide — 110°.

Action du Sodium.

Le sodium se dissout dans le menthol (en solution dans le toluène) en degageant de l'hydrogène et en donnant un corps

Cristallisé tout à fait comparable à l'ethylate de soude le menthol sodé



$$C^{10}H^{19}ONa$$

Oppenheim.

Au contact de l'eau ce corps se décompose en degageant une grande quantité de chaleur.

Ce menthol sodé a permis a Brühl de preparer le premier ether oxyde du menthol l'ether menthyl-ethylique.



$$C^{10}H^{19}O.C^2H^5$$

Pour le preparer il ~~ajoute~~ peu à peu du sodium à une solution chaude de menthol dans le toluène, il obtient ainsi du menthol sodé qui traité par l'iodure d'ethyle donne l'ether menthylethylique.

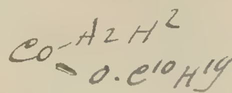


$$C^{10}H^{19}ONa + I\text{-}C^2H^5 = C^{10}H^{19}OC^2H^5 + NaI$$

Ce corps liquide à la temperature ordinaire bout à 211-212 sous une pression de 760 m/m et à 104-105 sous une pression de 24 m/m.

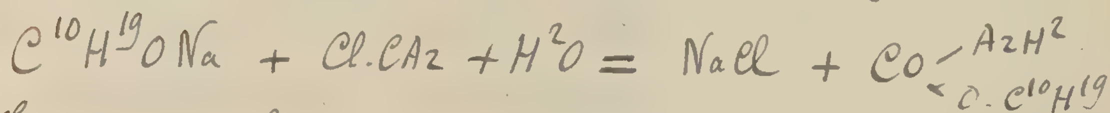
Action du Cyanogène

Lorsqu'on fait passer un courant de Cyanogène ou de Chlorure de Cyanogène dans une solution toluenique de menthol sodé et qu'on traite ensuite par l'eau on obtient du menthol-uréthane



$$CO{<}^{AzH^2}_{O.C^{10}H^{19}}$$

ou carbamate de menthyle G. Arth

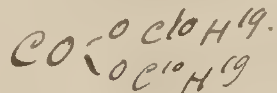


$$C^{10}H^{19}ONa + Cl.CAz + H^2O = NaCl + CO{<}^{AzH^2}_{O.C^{10}H^{19}}$$

Il y a tout lieu de croire qu'il se forme d'abord du Cyanure de menthyle $C^{10}H^{19}.CAz$ qui fixe

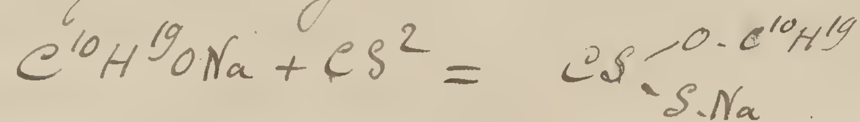
ensuite les éléments de l'eau pour donner le Carbamate —

Dans cette préparation il se forme en même temps du carbonate de menthyle


$$CO\begin{cases} OC^{10}H^{19} \\ OC^{10}H^{19} \end{cases}$$

qui fond à 105 et ne se volatilise pas alors que le carbamate fond à 165 mais se sublime facilement. ce qui permet de les séparer.

Enfin le menthol sodé réagit sur le sulfure de carbone pour donner un menthylxanthogénate de soude


$$C^{10}H^{19}ONa + CS^2 = CS\begin{cases} O.C^{10}H^{19} \\ S.Na \end{cases}$$

Bamberger et Lodter (1)

Caractères de pureté

Le menthol est quelquefois falsifié dans le commerce surtout celui qui vient du Japon par du sulfate de magnésie. Cette fraude grossière est facilement décelée par un lavage à l'eau qui enlève le sulfate de magnésie.

Le menthol doit d'ailleurs être volatil sans résidu

On trouve aussi dans le commerce des crayons de menthol qui sont souvent falsifiés, avec du thymol

Divers auteurs ont indiqué pour la recherche du thymol des réactions colorées qui sont la plupart du temps douteuses

(1) Berichte 23. p. 213.

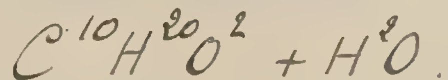
Celle qui va le mieux est celle du chloroforme et de la potasse.

On dissout le crayon de menthol dans le chloroforme et on ajoute une pastille de potasse. S'il y a du ~~menthol~~ thymol on obtient une coloration rouge cerise.

Nous proposons un autre procédé aussi simple et plus sensible.

On traite le crayon par une lessive de soude étendue de son volume d'eau – le thymol seul se dissout et pour le caractériser il suffit d'ajouter une solution d'iode dans l'iodure de potassium. On obtient alors un précipité d'aristol.

Hydrate de Terpine.



$C^{10}H^{20}O^{2} + H^{2}O$.

Bi-hydrate de terebenthène, Menthane-diol.

En 1820 Buchner (1) remarqua qu'en chauffant à 50° de l'essence de terebenthine dans un appareil distillatoire, il se sublimait un produit cristallisé auquel on donna le nom impropre de camphre de terebenthine.

Geoffroy, Cluzel, Bussy et Le Canu, avaient déjà observé la formation de cristaux dans les vieilles essences.

Boissenot et Persoz (2) démontrèrent que ce corps ne préexistait pas dans l'essence et qu'il se formait par altération au contact de l'air! – Ils conclurent à une oxydation.

En 1834 Blanchet et Sell (3) firent l'analyse de ce corps, démontrèrent que c'était un bihydrate de terebenthène et lui donnèrent pour formule $C^{10}H^{16}, 2H^{2}O$

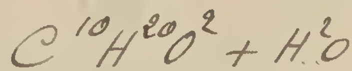
Quelques mois plus tard Dumas et Peligot (4) publièrent une analyse correspondant à la formule

$C^{10}H^{16}, 3H^{2}O$.

Wiggers (5) ayant remarqué que dans certaines préparations pour l'usage vétérinaire; melanges d'acide azotique, alcool et essence de terebenthine, il se forme des cristaux de terpine donna une preparation rationelle de ce corps, qui légèrement modifiée est encore suivie de nos jours.

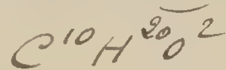
(1) Repert. XI p. 276
(2) Journ. de Ph. et de Ch. 1826. p. 214
(3) Journ. de Ph et de Ch. 1834. p. 228
(4) Ann. de Ch. et Phys. 1834. p. 334
(5) Annalen. 23. p. 358 – 49. p. [illegible]

Deville (1) fit voir que la terpine a pour formule



$$C^{10}H^{20}O^2 + H^2O$$

mais qu'elle perd facilement une molécule d'eau de cristallisation pour donner



$$C^{10}H^{20}O^2$$

ce qui explique la difference entre les analyses de Blanchet et Sell. et Dumas et Peligot.

List (2) etudia avec soin les reactions de ce corps et en le traitant par l'acide ~~chlorhydrique~~ sulfurique il obtint un corps nouveau qu'il appela le terpinol.

Berthelot (3) fit de longues recherches non seulement sur la terpine mais encore sur les autres hydrates de terebenthine et établit leurs relations avec les chlorhydrates correspondants.

Oppenheim (4) parvint à preparer l'acetate de terpine.

Plus tard Flawitzky (5) montra qu'on peut obtenir la terpine en remplaçant dans la preparation de Wiggers l'acide azotique par l'acide sulfurique ou chlorhydrique.

Il faut encore citer les remarquables travaux de Barbier, Bouchardat et Lafont, Wallach, Tiemann et Schmidt, Ad. Bayer Berdlenheim &c. qui ont trait à la terpine ou à ses derivés.

Johnson et Blacke (6) ont trouvé dans les cavités d'une souche de Pinus ponderosa des

1 Ann. de Ch. et Phys. (3) 27. p. 84
2 Annalen ~~[illegible]~~ - 67 p. 362
3 Jour. de Ph. et Ch. (3) 29 p. 28
4 CR. 57. p. 399
5 Berichte 1879. p. 1022
6 Soc. Chim. 17. p. 75

cristaux qui possédaient les caractères de la terpine. C'est là le seul exemple connu de terpine naturel

La terpine se forme lorsqu'on à l'air de l'essence de térébenthine humide.

On obtient une plus grande quantité de terpine (et c'est là le mode de préparation) quand on laisse en contact de l'essence de térébenthine avec de l'alcool et de l'acide azotique, sulfurique ou chlorhydrique.

Le terpilenol (monohydrate de térébenthène) cristallisé, dissous dans la plus petite quantité possible de benzine et agité pendant longtemps avec 100 fois son poids d'acide sulfurique à 5 % se transforme en terpine.

Tiemann et Schmidt (1)

Le linalol droit $C^{10}H^{18}O$, ou gauche (coriandrol), le géraniol $C^{10}H^{18}O$ par agitation avec l'acide sulfurique se transforment presque intégralement en terpine

Tiemann et Schmidt (2)

Le bichlorhydrate de térébenthène $C^{10}H^{16}2HCl$ au contact de l'alcool aqueux donne également de la terpine.

Flawitzky (3)

Chauffé avec de l'acétate d'argent et de l'acide acétique, ce même bichlorhydrate se transforme en éther acétique qui saponifié par la potasse alcoolique donne la terpine

Ad. Baeyer (4)

Préparation.

Le supplément du Codex indique une préparation de la terpine. C'est le procédé de Wiggers et de Deville modifié.

(1) Berichte 28. p. 1781
(2) id 28 p. 2137
(3) id 12 p. 2358
(4) id 26 p. 2861

On prend :

Acide azotique ordinaire	39.gr
Eau	11.
Alcool à 85°	50.
Essence de terebenthine récemment rectifiée	200.
Soude caustique	Q.S.

On introduit l'acide et l'eau dans un cristallisoir, on ajoute l'alcool puis l'essence de terebenthine. On recouvre le cristallisoir d'un papier à filtre et on abandonne dans un lieu frais en ayant soin d'agiter de temps en temps. Après quelques jours des cristaux de terpine commencent à se déposer. Lorsque leur quantité cesse d'augmenter, on verse le mélange dans un entonnoir dont la douille est garnie d'un tampon d'amiante ou de coton de verre, on égoutte les cristaux, on les lave avec un peu d'eau froide légèrement alcaline et on les essore avec soin.

On replace le liquide dans le cristallisoir, on neutralise par la soude et on abandonne le mélange à lui-même ; de nouveaux cristaux de terpine se déposent. On les sépare et on les traite comme les premiers.

On dissout les cristaux obtenus dans le moins possible d'eau bouillante, en neutralisant la liqueur par le carbonate de soude, on filtre à chaud sur un filtre mouillé, on laisse refroidir en agitant constamment de façon à produire une cristallisation troublée.

On verse le mélange dans un entonnoir garni d'un tampon de coton, on essore les cristaux, on les lave avec un peu d'eau froide. Si les cristaux sont colorés, on recommence

une cristallisation troublée.

On dissout une dernière fois les cristaux dans l'eau chaude, on filtre, et on laisse refroidir lentement.

Les cristaux d'hydrate de terpine déposés sont séparés, égouttés et séchés.

Dans cette préparation, l'alcool agit comme dissolvant et peut être remplacé par un grand nombre d'autres corps : l'éther, l'alcool méthylique, l'acétone, l'acide acétique cristallisable, la benzine.

L'acide azotique n'est pas détruit pendant la préparation ; il se forme bien des dérivés nitrés mais en très minime quantité. Cependant si on supprime cet acide le rendement est infiniment moindre. D'ailleurs on peut remplacer l'acide azotique par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique.

Flawitzky (loc. cit.)

Le Codex recommande de placer le mélange dans un cristallisoir et non dans un ballon. Ce mode opératoire a été indiqué par Mr Berthelot qui a remarqué que le rendement était ainsi augmenté. On n'a pas encore pu expliquer ce fait d'une manière satisfaisante.

Quoi qu'il en soit, le procédé du Codex donne un excellent rendement et un produit pur.

Ce rendement diffère cependant avec l'essence employée. L'essence de térébenthine française et l'essence américaine rectifiées donnent beaucoup de terpine, mais le térébenthène pur bouillant à 176° n'en donne presque pas.

Propriétés physiques

L'hydrate de terpine se présente en beaux cristaux prismatiques, souvent très volumineux. Ils contiennent une molécule d'eau de cristallisation qu'ils perdent à 100° et même à ~~la~~ température ordinaire dans le vide.

L'hydrate fond à 116° et perd son eau de cristallisation; la terpine ainsi obtenue fond à 102°. 105°.

Elle bout à 258° sans se décomposer.

Elle est sans action sur la lumière polarisée.

Soluble dans 250 parties d'eau froide elle se dissout dans 32 – d'eau bouillante

100 parties d'alcool à 85° en dissolvent 14 parties.

La terpine est beaucoup plus soluble dans l'éther, elle se dissout assez bien dans la glycérine mais elle est insoluble dans l'éther de pétrole.

La terpine deshydratée est très avide d'eau et se transforme à l'air en hydrate $C^{10}H^{16}2H^2O + Aq$

Propriétés Chimiques.

~~Soumise~~ à l'action des agents oxydants la terpine ne donne ni aldehyde, ni acétone ni acide contenant le même nombre d'atomes de carbone. Elle ne se comporte donc pas comme alcool primaire, ou secondaire. Vis à vis des oxydants elle se conduit comme un corps deux fois alcool tertiaire.

L'acide azotique donne de l'acide paratoluique



$$C^6H^4 \begin{cases} CH^3 \ (1) \\ CO^2H \ (4) \end{cases}$$

de l'acide paraphtalique



$$C^6H^4 \begin{cases} CO^2H \ (1) \\ CO^2H \ (4) \end{cases}$$

de l'acide terebique $C^7H^{10}O^4$, en même temps que de l'acide carbonique et de l'acide oxalique

Ce sont d'ailleurs les produits d'oxydation du terbenthène.

L'acide chromique donne de l'acide terpenylique $C^8H^{12}O^4 + H^2O$. (Hempel) (1) et de l'acide terebique

Fittig et Kraft (2)

Le permanganate de potasse ne reagit pas à froid sur la terpine, mais à chaud il detruit la molecule, en donnant de l'acide acetique et de l'acide oxalique.

Tiemann et Schmidt (3)

Action des deshydratants

Un caractère qui rapproche la terpine des alcools tertiaires est sa facile deshydratation. Nous ne voulons pas parler de la molecule d'eau de cristallisation qu'elle perd dans le vide même à la temperature ordinaire, mais de l'eau de constitution qu'elle abandonne aux agents deshydratants pour donner soit un monohydrate soit un carbure, soit du terpane

L'acide phosphorique chauffé avec la terpine donne du terpilenol.



$$C^{10}H^{16}, 2H^2O = C^{10}H^{16}, H^2O + H^2O$$

Chauffée avec de l'anhydride phosphorique la terpine perd 2 molecules d'eau pour donner le terebène et le colophène, par polymerisation de ce dernier.

Les produits de l'action de l'acide sulfurique sur la terpine varient suivant sa concentration de l'acide.

L'acide dilué (etendu de 50 volumes d'eau) chauffé à l'ebullition avec la terpine donne le terpinol de List melange de terpilenol, $C^{10}H^{16}, H^2O$, de terpane $C^{10}H^{18}O$ et de terpilène $C^{10}H^{16}$

L'acide sulfurique concentré ne donne plus que du terpilène

(1) Annalen. 180 p. 71
(2) id 208 p. 73
(3) Berichte 28 . p. 1701

Le bisulfate de potasse chauffé avec de la terpine à 190°. 200° donne du terpinolenol. En prolongeant l'action, la deshydratation est plus profonde, on obtient du dipentène.

Wallach (1)

Action des halogènes

L'étude de l'action des halogènes sur la terpine est encore incomplète.

En 1872 Barbier (2) et en même temps Oppenheim (3) en chauffant vers 50° la terpine avec du brome ont obtenu un corps liquide épais, soluble dans l'alcool et l'éther, très soluble dans la benzine, mais qui est très instable.

D'après ces auteurs ce corps répondrait à la formule

$C^{10}H^{16}.Br^2$

et se formerait d'après la réaction suivante



$$C^{10}H^{16}, 2H^2O + Br^2 = C^{10}H^{16}.Br^2 + 2H^2O$$

Ce corps distillé en présence de potasse (Barbier) ou d'aniline (Oppenheim) donne du cymène.

Action des acides

Les hydracides donnent facilement avec la terpine des corps qui peuvent jusqu'à un certain point être considérés comme des éthers de la terpine.

le bichlorhydrate de terebenthène		$C^{10}H^{16}. 2HCl$
le bibromhydrate	—	$C^{10}H^{16}. 2HBr$
le biiodhydrate	—	$C^{10}H^{16}. 2HI$

On peut obtenir ces mêmes corps au moyen du trichlorure et du perchlorure de phosphore du perbromure, du biiodure.

Le biiodhydrate chauffé au bain marie donne un corps qui est identique à l'éther iodhydrique du menthol $C^{10}H^{19}I$. Bouchardat et Lafont

A 210° l'acide iodhydrique donne entre différents produits du naphtène.



$C^{10}H^{20}$

identique à celui qu'on obtient en partant du menthol

(1) Annalen 239. p. 293
(2) Soc. chim. 17 p. 16
(3) Berichte 1872 p. 9[illegible]

Wallach (1) a pu obtenir un ether azotique en dissolvant 10 gr de terpine prealablement pulverisé dans 20cc d'acide azotique concentré mais privé de vapeurs nitreuses et chauffant légèrement le melange.

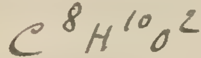
L'ether azotique $C^{10}H^{18}(AzO^3)^2$ se separe sous forme d'un liquide huileux.

L'acide acetique ne donne pas d'ether avec la terpine, mais son anhydride donne un acetate étudié par Oppenheim mais qu'il n'a pu obtenir à l'etat pur.

L'acide cyanhydrique ~~donne une~~ dissout la terpine assez facilement à chaud mais ne paraît pas s'y combiner. Cette dernière se depose par refroidissement.

Les alcalis caustiques sont sans action sur la terpine.

A 200° la chaux decompose la terpine en donnant de l'acide terebenthilique.


$C^8H^{10}O^2$

et du terpilénol.

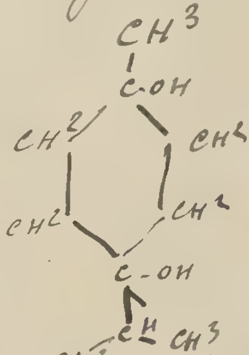
Personne.

De toutes les reactions qui précèdent il resulte que la terpine est bien le dihydrate de terebenthène.

De plus la facilité avec laquelle elle perd de l'eau, et la non possibilité d'obtenir la dicetone correspondante semblent indiquer que dans la terpine les fonctions alcool sont tertiaires

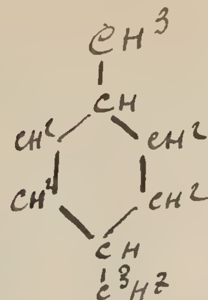
Mais ce n'est là qu'une hypothèse.

Dans ce cas on peut admettre la formule

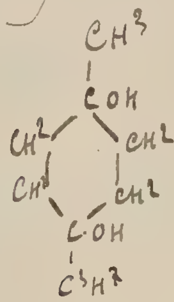


Ce n'est pas là la seule formule admise. Mais il serait trop long de les enumerer toutes. On a aussi donné à la terpine le nom de menthane-di-ol. en faisant dériver la ter-

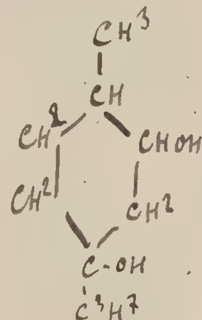
du menthane



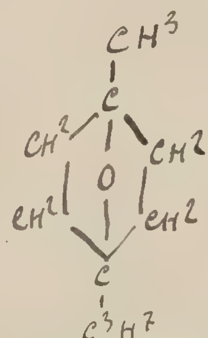
Dont la terpine serait le glycol tertiaire alors que le menthol serait l'alcool secondaire et le cinéol ou eucalyptol l'éther interne de la terpine



Terpine
— menthane diol



menthol



eucalyptol

Cependant nous ne pourons passer sous silence les travaux d'Ad Bæyer sur la terpine.

Bæyer a demontré le premier (1) que dans l'action prolongée des hydracides sur le limonène $C^{10}H^{16}$ et le dipentène on obtient toujours deux isomères dont le point de fusion est différent mais dont les propriétés chimiques sont identiques.

Il considère ces corps comme deux isomères stereochimiques de même ordre que les acides hydrobenzène carboniques.

Il convient de designer la forme la plus soluble ~~α~~ comme appartenant à la serie cis, dans laquelle les deux oxhydriles seraient situés du même coté ~~du~~ par rapport au plan de l'hexagone.

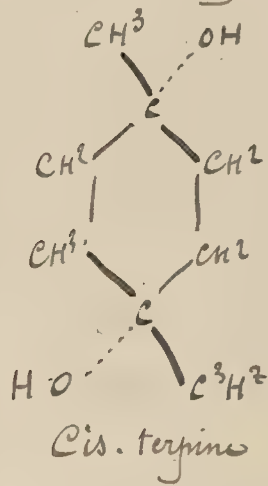
La forme la moins soluble et à point de fusion le plus élevé appartient à la serie trans. Les oxhydriles sont situés de part et d'autre du plan de l'hexagone.

La terpine ordinaire serait le dérivé cis Nous avons vu qu'elle fond à 10l. 105

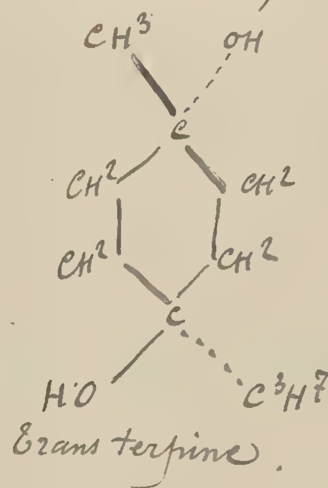
La trans-terpine a été préparée par Bayer en partant du trans bromhydrate qu'il traite par l'acetate d'argent pour le transformer en acetate qu'il saponifie ensuite par la potasse alcoolique.

Elle fond à 156. 158°

Les deux terpines répondraient donc aux formules



Cis. terpine

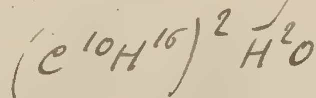


Trans terpine.

Terpinol –

Le terpinol a été découvert par Wiggers et List (1) en traitant la terpine par les acides dilués à la température de l'ébullition.

Ils lui donnèrent pour formule



$$(C^{10}H^{16})^2 H^2O$$

et comme point d'ébullition 168°.

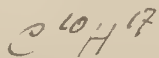
Cependant Oppenheim reprit l'étude de ce corps et constata que son point d'ébullition n'est point fixe : il s'élève de 165° à 210°.

En fractionnant il sépara deux corps qu'il ne parvint pas à purifier mais qu'il caractérisa l'un comme carbure de formule $C^{10}H^{16}$, l'autre comme un monohydrate de terpène. Et il conclut que pendant la distillation le terpinol se décompose en carbure et monohydrate

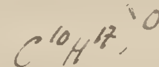


$$(C^{10}H^{16})^2 H^2O = C^{10}H^{16} + C^{10}H^{16}.H^2O$$

D'autre part comme le point d'ébullition était trop faible pour un corps en C^{20} (où les atomes de carbones seraient reliés directement entre eux) il conclut que le terpinol était un ether oxyde du monohydrate de térébenthine.



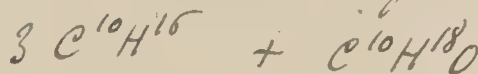
$C^{10}H^{17}$



$C^{10}H^{17}.O$

On sait en effet que les ethers ont un point d'ébullition moins élevé que les alcools de même poids moléculaire

En 1880 Flawitzky (2) fit l'analyse du terpinol, il détermina sa densité de vapeur (4.94) et conclut à un mélange formé de



$$3\,C^{10}H^{16} + C^{10}H^{18}O$$

(1) Annalen 57. p 247 – 67. p. 362
(2) Flawitzky – Soc. Chim. 33. p 163

En 1880 Tanret (1) établit d'une façon absolue que le terpinol est un mélange Il caractérisa la présence de deux corps

un carbure $C^{10}H^{16}$ bouillant vers 180°

un hydrate de terebenthene $C^{10}H^{18}O$. bouillant vers 215-220

Cependant il ne put obtenir ces corps à l'état pur.

M.M. Bouchardat et Voiry (2) reprirent cette étude et par des procedés nouveaux parvinrent à separer les divers elements qui constituent le terpinol.

Ils commencèrent par separer par distillation fractionnée le terpinol en deux portions.

l'une bouillant à 170.176° sous une pression de 760 mm

l'autre — 130.135 — 40 mm

Cette dernière partie, rectifiée à nouveau puis refroidie à 0° ne cristallisa pas, mais en introduisant dans ce liquide un cristal de monohydrate de ~~terebenthene~~ cristallisé. (hydrate de Caoutchine découvert par M.M. Bouchardat et Lafont) ils obtinrent de magnifiques cristaux de monohydrate $C^{10}H^{16}.H^2O$ inactif.

La portion bouillant à 170.176 contenait encore de l'oxygène et correspondait à la formule $C^{10}H^{17}O$, la densité de vapeur ne permettant pas de doubler la formule

Il y avait tout lieu de croire que c'était un melange d'un carbure $C^{10}H^{16}$ et d'un corps $C^{10}H^{18}O$.

Or parmi les corps repondant à cette dernière formule et ayant un point d'ebullition compris entre 170 et 176 se trouvait l'eucalyptol que M. M. Bouchardat et Voiry venaient de preparer à l'état pur.

(1) Journ. de Ph. et Ch. XI. p. 506
(2) Ann. de Ch. et Phys. XI

Ils eurent donc l'idée de séparer ce corps du carbure $C^{10}H^{16}$ au moyen du gaz chlorhydrique, procédé que Schimmel avait employé pour préparer l'eucalyptol

Le mélange refroidi à -15°. fut saturé de gaz chlorhydrique, le produit obtenu lavé à l'eau glacée puis à l'eau légèrement alcalinisée.

L'eau détruit la combinaison d'acide chlorhydrique avec le ~~terpène~~ corps $C^{10}H^{18}O$ ~~,~~ mais ne décompose pas le chlorhydrate de terpilène. $C^{10}H^{16}\,2HCl$

Le produit huileux ainsi obtenu neutralisé et séché a donné par distillation dans le vide un corps $C^{10}H^{18}O$ le terpane absolument identique avec les corps de même formule trouvés dans les essences d'eucalyptus, de semen-contra, de cajeput etc. et qui a cristallisé après introduction dans le liquide refroidi d'un cristal d'eucalyptol.

Ainsi donc la composition du terpinol de Tist bouillant entre 170 ~~et~~ 220 est définitivement établie

Il contient

Terpilène	$C^{10}H^{16}$	1/10
Terpane	$C^{10}H^{18}O$	4/10
Terpilénol	$C^{10}H^{16}, H^2O$	4/5

On a désigné sous le nom de terpinol un grand nombre de produits analogues obtenus soit par l'action de la potasse alcoolique sur le bichlorhydrate de térébenthène, soit par l'action de la chaux à 100° sur la terpine, soit par l'action des acides plus

ou moins concentrés sur la terpine; mais tous ces produits ne sont pas identiques et le pharmacien ne doit considérer comme terpinol que celui qui a été préparé suivant le procédé du Codex

Ce procédé consiste à faire bouillir dans un appareil distillatoire de la terpine avec 5 fois son poids d'acide sulfurique dilué au 1/50ème.

Le terpinol est entrainé par la vapeur d'eau, on le sépare, on le rectifie par distillation en rejetant les premières portions

Ainsi préparé le terpinol a la composition indiquée par M.M. Bouchardat et Voiry.

C'est un liquide incolore, d'une odeur de jacinthe et de muguet.

Densité = 0.850 environ.

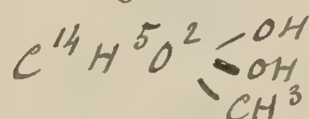
Il bout entre 170 et 220.

Il est inactif sur la lumière polarisée.

Acide chrysophanique et Chrysarobine –

Acide chrysophanique

Acide rhubarbarique, rhubarbarine, jaune de rhubarbe, acide rheique, rhaponticine, rumicine, dioxymethylanthraquinon


$C^{14}H^5O^2 \begin{matrix} -OH \\ -OH \\ -CH^3 \end{matrix}$

L'acide Chrysophanique, (de φαινω je parais, χρυσος or) est connu depuis fort longtemps. Herberger, Dulck et Brandes l'ont extrait les premiers, mais à l'état impur de la rhubarbe et du lichen des murailles; ~~Dœpping et Schlossberger~~. Rochleder et Heldt (1) en firent les premiers l'analyse; Dœpping et Schlossberger (2) le préparèrent à un état de pureté plus avancée et lui donnèrent pour formule

$C^{14}H^{10}O^4$

Pelkolt le retira du cassia bijuga, Keussler des feuilles de sené; enfin Attfield (3) le prépara avec la poudre de Goa ou d'Araroba qui sert aujourd'hui à le préparer.

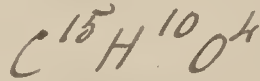
La constitution chimique de ce corps était loin d'être connue, d'ailleurs la formule qui lui avaient donnée Dœpping et Schlossberger n'était pas exacte.

(1) Annalen. 48 p. 12
(2) id 50 p. 215
(3) Pharm. Journ. Transact. (3) 5 p. 721

Graebe et Liebermann (1) ayant obtenu par distillation de l'acide chrysophanique sur la poudre de zinc, ~~en conclurent q~~ un carbure qu'ils prirent pour de l'anthracène en conclurent que c'était un dérivé diphénolique de l'anthraquinone isomère par conséquent de l'alizarine.

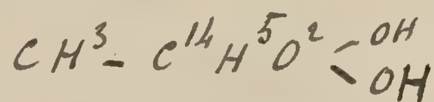
Mais en 1875 Liebermann (2) dans un mémoire sur l'émodine émit l'idée que l'acide chrysophanique pourrait bien dériver comme cette dernière du méthylanthraquinon.

En effet reprenant cette étude avec Fischer (3) il obtint par distillation sur la poudre de zinc le méthylanthracène ; de plus l'analyse de l'acide chrysophanique purifié le conduisit à la formule



$$C^{15}H^{10}O^{4}$$

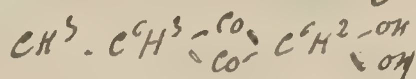
et par suite à la constitution



$$CH^3 - C^{14}H^5O^2 \lt^{OH}_{OH}$$

C'est donc le dioxy-méthyl-anthraquinon. Quant à la position des oxhydriles et du groupement méthyle les auteurs ne sont pas tout à fait d'accord.

Les uns placent le groupe méthyle ~~et les deu~~ sur un noyau benzénique et les 2 oxhydriles sur l'autre

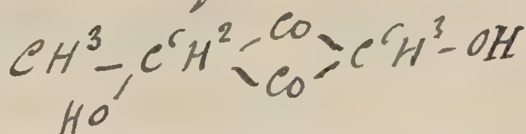


$$CH^3 . C^6H^3 \lt^{CO}_{CO} \gt C^6H^2 \lt^{OH}_{OH}$$

(1) Annalen. Suppl. 7 p. 306

(2) Berichte 8 p. 1103

D'autres placent le méthyle avec un oxhydrile sur un même noyau



$$CH^3 - C^6H^2 \genfrac{}{}{0pt}{}{CO}{CO} C^6H^3 - OH$$
HO

Ce qui est établi c'est que l'acide chrysophanique n'est pas un éther méthylique du dioxyanthraquinon, mais dérive bien du méthylanthracène.

Préparation - Aujourd'hui c'est de la poudre de Goa surtout qu'on extrait l'acide chrysophanique où il se trouve à l'état de Chrysarobine.

La poudre de Goa ou d'Araroba contient environ 80% d'une substance soluble dans la benzine bouillante, et que Attfield avait considérée comme de l'acide chrysophanique.

Liebermann et Seidler (1) reprenant ces travaux, démontrèrent que l'acide chrysophanique ne préexiste pas dans la poudre de Goa mais qu'il se formait aux dépens d'une substance appelée par eux Chrysarobine par oxydation à l'air en présence des alcalis.

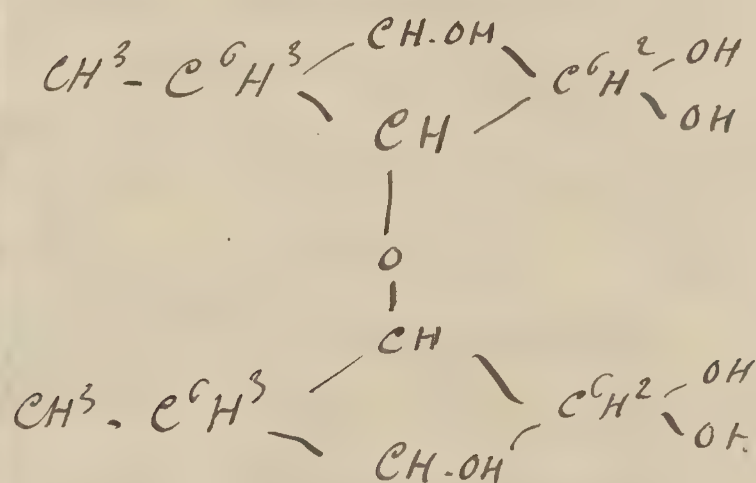
En effet si on traite la poudre de Goa par la benzine bouillante, il se dépose par refroidissement une substance cristalline qui purifiée par cristallisation dans l'acide acétique se présente en lamelles jaunes insolubles dans l'eau et dans l'ammoniaque solubles dans les alcalis concentrés avec couleur

(1) Berichte 11 p. 1603.

jaune et fluorescence verte.

Ce corps répond à la formule $C^{30}H^{26}O^7$. c'est la chrysarobine.

Distillée sur la poudre de zinc elle donne en abondance du methylanthracène. Liebermann et Seidler lui donnent pour formule de constitution.



Pour préparer l'acide chrysophanique avec la poudre de Goa, on épuise celle ci par la benzine bouillante, on laisse refroidir, la chrysarobine cristallise, on recueille cette dernière, on l'introduit dans un grand flacon, on l'arrose avec de la potasse étendue, puis on fait arriver dans la masse un rapide courant d'air jusqu'à coloration bleue intense. La chrysarobine s'oxyde et se transforme en acide chrysophanique.



$$C^{30}H^{26}O^{7} + 4O = 2C^{15}H^{10}O^{4} + 3H^{2}O$$

On précipite l'acide chrysophanique par un acide, on le lave, on le sèche, et on le

dissout dans l'ether de petrole bouillant qui l'abandonne par refroidissement.

Cette preparation explique ~~pourquoi~~ comment Attfield avait été porté à croire que l'acide ~~chys~~ chrysophanique existait dans la poudre de Goa, car il purifiait le corps qu'il obtenait en le dissolvant dans la potasse et precipitant par un acide. Pendant ces manipulations la chrysarobine s'oxydait et se transformait en acide chrysophanique.

On peut encore le preparer en partant de la rhubarbe qu'on fait macerer dans l'eau, pour enlever les matières solubles, et qu'on epuise ensuite par la benzine ou l'alcool bouillants.

On peut encore traiter la rhubarbe par la potasse ou l'ammoniaque en solution alcoolique et precipiter ensuite l'acide chrysophanique par un acide.

Retiré de la Rhubarbe, il contient des quantités considerables d'émodine dont on peut le debarrasser par ebullition avec le carbonate de soude qui enleve l'emodine et cristallisation dans l'alcool à 90°. Rochleder.

Les résidus de teinture de teinture de rhubarbe peuvent être utilisés pour cette préparation ils contiennent encore d'acide chrysophanique.

C'est qu'en effet ce corps est assez peu soluble dans l'alcool froid mais beaucoup plus dans l'alcool bouillant.

Il est insoluble dans l'eau mais il se dissout assez bien dans la benzine, l'ether de pétrole surtout à chaud, et l'acide acétique cristallisable.

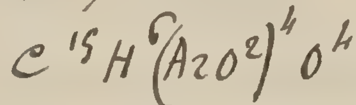
Il se présente en aiguilles jaune-pâle fusibles à 162° d'après Liebermann à 178° d'après Hesse, à 190 d'après Grandis.

Soluble dans les alcalis étendus ce qui le distingue de la chrysarobine qui n'est soluble que dans les alcalis concentrés.

Il se dissout mais difficilement dans l'ammoniaque, alors que la chrysarobine y est complètement insoluble.

Il est insoluble dans les carbonates alcalins.

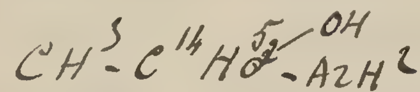
L'acide azotique étendu ne l'attaque pas, mais concentré il donne des produits de substitution et parmi eux l'acide tetranitrochrysophanique



$$C^{15}H^{6}(AzO^{2})^{4}O^{4}$$

Le brome donne également des produits de substitution.

Chauffé avec de l'ammoniaque concentrée à 200° l'acide chrysophanique donne l'acide amidochrysophanique.



$$CH^{3}-C^{14}H^{5}O^{2}\begin{matrix}-OH\\-AzH^{2}\end{matrix}$$

une fonction phénolique ayant été remplacée par un groupe amidogène. C'est d'ailleurs une réaction générale de l'ammoniaque ou des sels ammoniacaux sur les alcools et les phénols (Berthelot)

Jusqu'ici on n'a pu obtenir la chrysarobine en partant de l'acide chrysophanique.
Par réduction au moyen du zinc et de l'acide chlorhydrique, Liebermann a obtenu le composé



$$CH^3 - C^6H^3 \begin{matrix} \diagup CO \diagdown \\ \diagdown CH^2 \diagup \end{matrix} C^6H^2 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown OH \end{matrix}$$

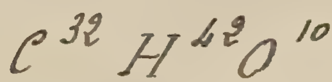
Nous avons déjà vu quelques dissolvants permettant de distinguer l'acide chrysophanique de la chrysarobine.

L'acide sulfurique concentré donne à froid
avec l'acide chrysophanique une coloration rouge
avec la chrysarobine une coloration jaune

Fondu avec la potasse l'acide chrysophanique donne une masse bleue
la chrysarobine une masse brune

De plus la solution potassique d'acide chrysophanique est rouge, la solution de chrysarobine est jaune avec fluorescence verte.

Quassine.



$C^{32} H^{42} O^{10}$

C'est le principe amer du Quassia amara. La quassine a été obtenue en 1834 par Winckler mais celui-ci se méprit sur sa nature en la considérant comme un alcaloïde.

Wiggers, en 1836, donna un procédé d'extraction de cette substance et lui assigna la composition (1)

C	65.65
H	6.9
O	27.45

qu'on a traduite par la formule $C^{10} H^{13} O^{3}$ mais qui en somme s'éloigne très peu de la formule adoptée plus tard.

Pour extraire la quassine, Wiggers faisait une infusion du bois et la concentrait; après refroidissement il y ajoutait de l'hydrate de chaux pour précipiter la pectine et d'autres substances. Après un jour de contact, il filtrait, évaporait au bain marie et reprenait par l'alcool à 80°-90°. La solution concentrée lui donnait de la quassine brute, qu'il purifiait en la dissolvant dans très peu d'alcool absolu, ajoutant beaucoup d'éther et évaporant ce liquide filtré. Finalement il reprenait le résidu par très peu d'éther et versait la solution dans un peu d'eau. La quassine se déposait cristallisée et Wiggers signala sa précipitation par le tannin.

Christensen a donné, en 1882, un procédé d'extraction précisément basé sur cette dernière propriété :

L'extrait aqueux de quassia amené à l'état sirupeux est filtré et additionné de tannin.

Le précipité obtenu, bien lavé, est alors trituré avec

(1) Annalen. t. 21. p. 40.

du carbonate de plomb. séché et repris par l'alcool. L'évaporation de ce solvant donne la quassine cristallisée.

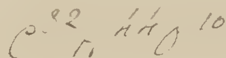
Christensen donne à la quassine la formule



$$C^{31}H^{42}O^{9}$$

et en indique les propriétés telles qu'on les retrouve au Supplément du Codex sauf le point de fusion (205 au lieu de 210). Il indique que ce n'est pas un glucoside.

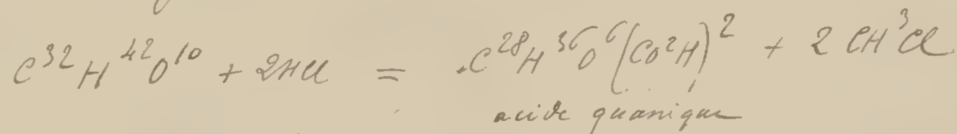
En 1884, MM Oliveri et Denaro préparèrent la quassine par le procédé précédent et cherchèrent à élucider la question de la constitution de ce corps. Leurs analyses les conduisent à la formule



$$C^{32}H^{44}O^{10}$$

Ce corps peut perdre de l'eau par chauffe avec l'acide sulfurique à 4% et donner la quasside.

La réaction la plus intéressante est celle de l'acide chlorhydrique en tube scellé.



$$C^{32}H^{42}O^{10} + 2HCl = \underset{\text{acide quassique}}{C^{28}H^{36}O^{6}(CO^2H)^2} + 2\,CH^3Cl$$

L'acide quassique serait bibasique et la quassine en serait l'éther diméthylique.

Comme la quassine il réduit la liqueur de Fehling et de plus, l'azotate d'argent ammoniacal. C'est aussi une dicétone car il se combine à deux molécules d'hydroxylamine, ou de phénylhydrazine.

Massute en étudiant la quassine de plus près en a isolé 4 corps qui seraient des homologues, de sorte qu'il pourrait bien se faire que la quassine ne soit qu'un mélange de ces homologues.

Enfin le même chimiste a isolé du quassia

de la Jamaïque des corps de composition un peu différente

$$C^{35}H^{46}O^{10} \text{ et } C^{36}H^{48}O^{10}$$

qu'il a appelés picrasmines.

La quassine s'extrait le plus couramment par le procédé Christensen ou en suivant la technique recommandée par MM. Adrian et Moreau.

On épuise les copeaux de quassia par de l'eau distillée additionnée de 5 gr de carbonate de potasse par kilogr de bois; on évapore en consistance d'extrait qu'on reprend par l'alcool à 90° chaud. Les liqueurs alcooliques sont additionnées d'acide sulfurique étendu de dix fois son poids d'alcool à 90°, tant qu'il se fait un précipité.

On filtre et on ajoute à la liqueur 4 à 5 gr de chaux par kilogr de bois. Quelques temps après on passe à travers une toile, on lave le dépôt avec de l'alcool et on le presse. On fait passer à travers la liqueur un courant d'acide carbonique, on sépare le carbonate de chaux et on distille le filtratum. On arrête la distillation avant le départ de tout l'alcool, on filtre bouillant et on évapore le reste de l'alcool à 80°.

Par refroidissement la quassine cristallise. On la purifie par une cristallisation dans l'alcool à 95°.

Propriétés

La quassine cristallise sous forme de lamelles rectangulaires, solubles dans 30 parties d'alcool à 85° et dans 2 parties de chloroforme, peu solubles dans l'éther ou l'éther de pétrole, solubles dans environ 400 parties d'eau à 22°.

Les acides et les alcalis dilués dissolvent la quassine.

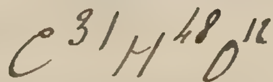
Elle fond à 212°

Son pouvoir rotatoire dans l'alcool à 90° est

$\alpha_D = +37,8$

Comme nous l'avons dit plus haut elle réduit la liqueur de Fehling.

Strophantine.



$C^{31}H^{48}O^{12}$

La Strophantine est un glucoside retiré du Strophantus Kombé ou hispidus. Arnaud a montré qu'un glucoside homologue $C^{30}H^{46}O^{12}$ l'ouabaïne existait dans l'ouabaïo.

Le premier travail relatif aux Strophantus est dû à Fraser qui, en 1869, en retira un principe encore impur qu'il appela strophantine.

En 1877, M.M. Gallois et Hardy (1) étudièrent à la fois l'aigrette qui surmonte la semence et la semence elle même. De l'aigrette ils retirèrent une substance toxique qu'ils appelèrent ineïne ; de la semence même ils retirèrent un autre principe qu'ils appelèrent provisoirement Strophantine. Ils constatèrent des caractères négatifs avec les réactifs des alcaloïdes et ne purent démontrer qu'il s'agissait d'un ~~alcaloïde~~ glucoside.
Il est vrai que dans leur procédé d'extraction ces auteurs employaient l'acide chlorhydrique ; ils avaient peut-être déjà dédoublé le glucoside et preparé la strophantidine.

A partir de 1887, les travaux se succèdent sur la composition chimique du strophantus : Catillon isole des strophantines de graines variées, Fraser, Gerrard, Adrian et Bardet prouvent que ce sont des glucosides.

En 1888, Arnaud (2) donna un procédé de

(1) Soc. chim. 27. p. 247
(2) CR. 107. p. 179

préparation de la Strophantine et en étudia la Composition élémentaire:

On broie les graines au moulin et les fait bouillir avec de l'alcool à 70° au réfrigérant ascendant, on les épuise ensuite par lixiviation. Les teintures alcooliques distillées sont ensuite concentrées dans le vide. Après refroidissement on sépare l'huile et la résine qui surnagent; le liquide inferieur est filtré, puis additionné d'un peu de sous acétate de plomb et de litharge finement pulvérisée, et chauffé au bain marie. Après filtration et refroidissement on enlève le plomb par l'hydrogène sulfuré. La liqueur filtrée est concentrée jusqu'à consistance de sirop épais à l'étuve à 50°. Du jour au lendemain la Strophantine cristallise; on la purifie par une nouvelle cristallisation et obtient ainsi 4gr.5 de principe actif par Kilogr.

En 1889 Fraser revint sur l'étude du Strophantus et donna le procedé suivant: (1)

On precipite le principe actif par une solution concentrée de tannin ajoutée à une solution aqueuse également concentrée d'un extrait alcoolique de strophantus

Le tannate bien lavé et mêlé avec de l'oxyde de plomb récemment precipité en quantité suffisante pour décomposer tout le tannate. On fait digérer le mélange plusieurs jours à une basse température; on le sèche et on l'épuise par l'alcool à 84°. Dans la solution alcoolique on fait passer un courant d'acide carbonique pour enlever le plomb, on filtre on évapore à siccité. Le résidu est dissous dans l'alcool à 84°

(1) Pharm. Journ. Oct. 1889.

et après filtration, on ajoute de l'éther qui précipite le principe actif.

Ce précipité est dissous dans l'alcool absolu et la solution abandonnée à l'évaporation spontanée. On obtient ~~des cristaux~~ une sorte de vernis qu'on sèche dans le vide.

Pour avoir de beaux cristaux on peut précipiter la solution alcoolique par l'éther dans un flacon bouché et attendre quelques jours. On voit alors se former de beaux groupes de cristaux étoilés, transparents et incolores.

Propriétés.

Les propriétés de la strophantine indiquées par le Codex sont empruntées au travail de M. Arnaud.

C'est une substance blanche, très amère, transparente cristallisée en paillettes groupées autour d'un centre, présentant un aspect micacé, rappelant un peu celui de l'iodure de cadmium, surtout en suspension dans l'eau. Ces cristaux très spongieux retiennent très facilement l'eau par imbibition.

La strophantine forme un hydrate qui perd son eau dans le vide sec ou même à l'air. Cet hydrate fond au dessous de 100°; si on le reprend ensuite par l'eau on constate que la strophantine est devenue incristallisable.

Mais si on a eu soin auparavant de le dessécher dans le vide sec, on peut le porter même jusqu'à 110° sans l'altérer.

La strophantine chauffée à l'air, brûle sans résidu — Anhydre, elle ne fond pas nettement, mais prend l'état pâteux vers 165° en brunissant assez rapidement.

Elle dévie la lumière polarisée à droite. En solution aqueuse (2-3 %) $\alpha_D = +30°$

L'eau froide dissout peu la strophantine 1/43e à 18°. Cette solution mousse par l'agitation.

La strophantine est assez soluble dans l'alcool. Elle est insoluble dans l'éther, le sulfure de carbone et la benzine — Elle se dissout dans la glycérine

Le tannin la précipite de sa solution aqueuse.

Parmi les expériences qui prouvent que c'est un glucoside on peut citer celles de Fraser (loc cit):

A froid une solution de 3.3 % de strophantine dans l'eau additionnée de 0.50 % d'acide sulfurique donne au bout de six jours 33.7 % de strophantidine déposée et la liqueur contient 22 % de glucose par rapport au poids de strophantine employée.

A. 65-70°, la réaction est presque immédiate.

L'acide chlorhydrique agit de même

La strophantidine ne donne plus de glucose dans ces circonstances et il est probable que c'est ce corps que M. Hardy et Gallois obtinrent.

La strophantine ne précipite pas par les réactifs généraux des alcaloïdes à l'exception du tannin qui donne un précipité blanc soluble dans un excès de glucoside.

Si on touche un cristal de strophantine avec de l'acide sulfurique, on obtient une coloration vert émeraude qui passe au brun puis au noir.

L'acide chlorhydrique donne à chaud une coloration verte (la digitaline donne cette réaction)

Le réactif de Lafon (alcool et acide sulfurique PE plus une goutte de $FeCl^3$ étendu) donne à une douce chaleur une coloration vert émeraude, persistante.



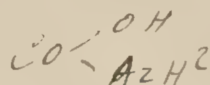
Amides grasses.



Amides grasses.

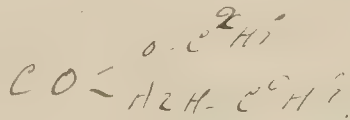
Il n'y a pas d'amides grasses proprement dites, $R.CO\text{-}AzH^2$ qui aient été utilisées en thérapeutique, mais on a employé des ~~corps~~ amidés à fonctions multiples parmi lesquelles nous trouvons d'abord le chloralamide qui n'est qu'une combinaison de chloral avec la formiamide.

Les uréthanes qui sont des éthers de l'acide carbamique



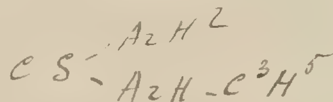
$$CO<^{OH}_{AzH^2}$$

fournissent à la thérapeutique l'uréthane proprement dite ou carbamate d'éthyle puis la combinaison de ce dernier corps avec le chloral connue sous le nom de chloral-uréthane, enfin la phénylurethane



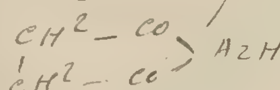
$$CO<^{O.C^2H^5}_{AzH\text{-}C^6H^5}.$$

Au type des urées ~~substituées~~ sulfurées, di amides de l'acide hypothétique CS^3H^2 se rattache l'allylsulfourée ou thiosinnamine



$$CS<^{AzH^2}_{AzH\text{-}C^3H^5}$$

L'acide succinique fournit le sel mercurique de son imide

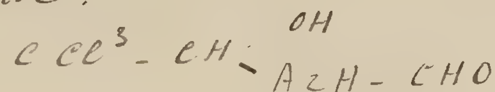


$$\begin{matrix} CH^2-CO \\ | \\ CH^2-CO \end{matrix} > AzH$$

Enfin, nous rapprocherons de ce dernier corps les sels mercuriques de deux acides aminés organiques, l'acide aspartique et l'alanine bien que ce ne soient nullement des dérivés d'amides.

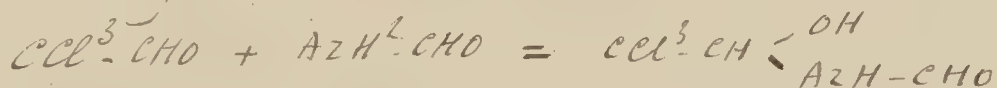
Chloral-formiamide.

Chloralamide.



$$CCl^3-CH\langle^{OH}_{AzH-CHO}$$

Ce corps dénommé improprement Chloralamide s'obtient par l'action du chloral anhydre sur la formiamide ; il y a combinaison intégrale comme avec l'ammoniaque.



$$CCl^3-CHO + AzH^2-CHO = CCl^3-CH\langle^{OH}_{AzH-CHO}$$

Cette réaction ~~générale~~ du chloral sur les amides est assez générale et les corps analogues connus sont assez nombreux.

La chloral-formiamide se présente sous forme de cristaux incolores, solubles dans 9 p. d'eau et dans ½ p. d'alcool à 96°.

Ils possèdent une saveur un peu amère, mais non caustique. Leur solution aqueuse ne doit réduire ni la liqueur de Fehling, ni le nitrate d'argent.

Les acides ne peuvent décomposer le chloral formiamide, mais les alcalis caustiques et carbonatés le décomposent, les premiers facilement les seconds un peu plus lentement. On obtient alors du chloroforme et du formiate d'ammoniaque ; si on prolonge la réaction, le chloroforme à son tour est détruit et se transforme en chlorure et en formiate.

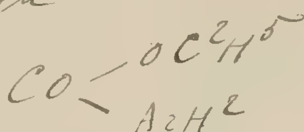
Au point de vue thérapeutique le chloral formiamide est un excellent succédané du chloral, d'après G. Lee, Hagen etc.

Uréthanes.

Les uréthanes dérivent de l'acide Carbamique inconnu à l'état libre :

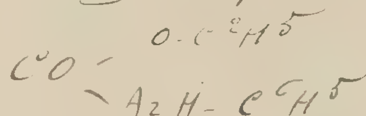


Ce sont les éthers de cet acide et le type le plus connu est l'uréthane proprement dite ou Carbamate d'éthyle



mais on connait d'autres uréthanes ; les Carbamates de méthyle, amyle, butyle etc

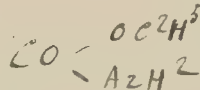
On peut aussi concevoir des éthers dérivant non plus de l'acide Carbamique mais de l'acide carbamique substitué dans sa fonction amide c'est le cas de la phenyluréthane :



Nous ne parlerons que de l'uréthane proprement dite et de la phenyluréthane

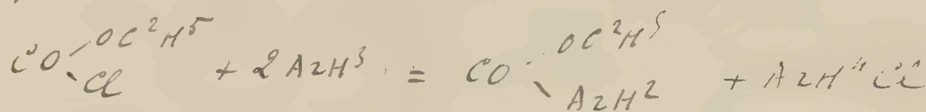
Uréthane.

Carbamate d'éthyle – Éther éthylique de l'acide carbamique



L'uréthane s'obtient dans beaucoup de réactions :

1° Le gaz ammoniac agissant sur le chlorocarbonate d'éthyle donne l'uréthane.



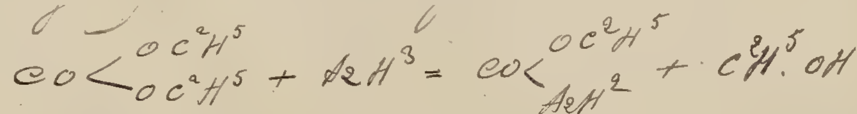
Cette réaction est extrêmement vive et il peut

y avoir explosion. En présence d'un excès d'ammoniaque, tout le chlorocarbonate est transformé en uréthane.

Le résidu sec ~~est~~ soumis à la distillation au bain d'huile donne un liquide incolore qui par le refroidissement se concrète en une masse feuilletée, nacrée comme du blanc de baleine, c'est l'uréthane.

2° Il est plus simple de faire réagir l'éther carbonique $CO^3(C^2H^5)^2$ sur l'ammoniaque. On mélange à volumes égaux, les deux produits dans un flacon bouché jusqu'à disparition de l'éther carbonique.

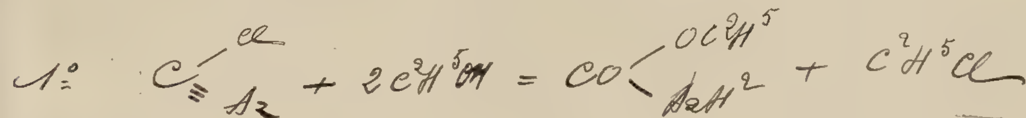
Il se fait une réaction semblable à celle qui se produit dans la préparation des amides mais un seul des groupes OC^2H^5 disparaît.



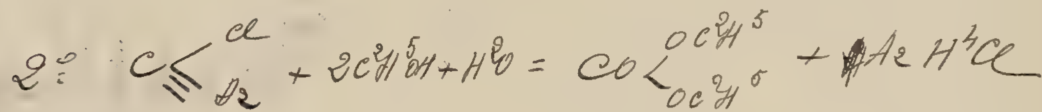
$$CO\begin{matrix}OC^2H^5\\OC^2H^5\end{matrix} + AzH^3 = CO\begin{matrix}OC^2H^5\\AzH^2\end{matrix} + C^2H^5.OH$$

Le liquide évaporé dans le vide sur l'acide sulfurique donne l'uréthane cristallisée ~~(1)~~

3° Le chlorure de cyanogène chauffé au bain marie en vase scellé avec de l'alcool aqueux donne les réactions suivantes.



$$1°\quad C\begin{matrix}Cl\\ \equiv Az\end{matrix} + 2C^2H^5OH = CO\begin{matrix}OC^2H^5\\AzH^2\end{matrix} + C^2H^5Cl$$



$$2°\quad C\begin{matrix}Cl\\ \equiv Az\end{matrix} + 2C^2H^5OH + H^2O = CO\begin{matrix}OC^2H^5\\OC^2H^5\end{matrix} + AzH^4Cl$$

Il se produit en effet du chlorhydrate d'ammoniaque qui cristallise par le refroidissement, on le sépare et le liquide filtré, distillé, donne successivement du chlorure d'éthyle, de l'alcool, de l'éther carbonique et enfin de l'uréthane.

4° Pinner a aussi observé sa formation dans l'action du cyanogène sur l'alcool chlorhydrique (1)

(1) Berichte 1878 p. 481 — Soc chim t XXXI p 195

5°. H. Bunte la prépare en chauffant le nitrate d'urée avec de l'alcool absolu en excès, en tube scellé à 120°-130°, traitant le produit de la réaction par l'eau et épuisant la solution aqueuse par l'éther: celui-ci contient l'uréthane. Ici la réaction est inverse de celle qui consiste à partir de l'éther carbonique pour aller vers l'amide.



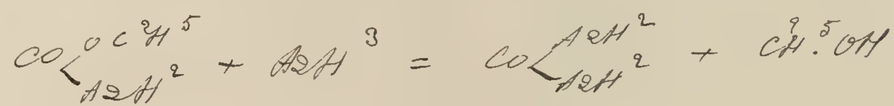
$$CO\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases} + C^2H^5OH = CO\begin{cases}OC^2H^5\\AzH^2\end{cases} + AzH^3$$

mais elle s'arrête aussi à mi-chemin (1)

Propriétés — L'uréthane est une belle substance, blanche de saveur fraîche, cristallisant avec une telle facilité que ses solutions donnent toujours, par évaporation, de grandes lames larges et transparentes. Elle fond ~~au dessous de 100°~~ à 50°-51° et peut distiller sans décomposition si elle est bien sèche; sinon elle se décompose à la distillation en donnant beaucoup d'ammoniaque.

Elle est facilement soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Ses dissolutions aqueuses ne troublent ni l'azotate d'argent ni les sels mercuriels.

C'est une substance extrêmement active aux décompositions; l'ammoniaque la change en urée, les autres alcalis, en carbonate alcalin, alcool et ammoniaque même à la température ordinaire:



$$CO\begin{cases}OC^2H^5\\AzH^2\end{cases} + AzH^3 = CO\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases} + C^2H^5.OH$$



$$CO\begin{cases}OC^2H^5\\AzH^2\end{cases} + 2KOH = CO^3K^2 + AzH^3 + C^2H^5.OH.$$

Les acides peuvent aussi la décomposer suivant le même mode que les alcalis; il se fait un sel ammoniacal, de l'acide carbonique et de l'alcool

(1). Ann Ch. Pharm t CLI p 182 – Soc Chim t XIII p 520. 1870

Ces résultats sont faciles à prévoir, l'uréthane étant pour ainsi dire une semi-urée.

Ingérée elle subit certainement ces diverses décompositions, mais elle s'absorbe très vite et s'élimine de même, de telle sorte qu'elle passe rapidement dans l'urine. Il est assez difficile de l'y retrouver car bien peu de substances la précipitent. Toutefois Jacquemin (1) indique le procédé suivant:

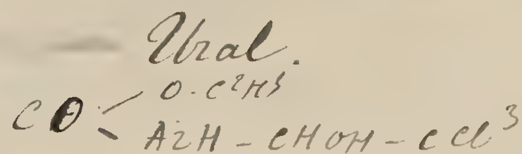
500 cc d'urine sont agités avec de l'éther en quantité suffisante; l'éther décanté est lavé à l'eau pour lui enlever le peu d'urine qu'il a dissous, et abandonné ensuite à l'évaporation spontanée. Le carbamate d'éthyle reste généralement sous forme d'arborescences cristallines. On dissout ce résidu dans 10 cc on y ajoute un excès de potasse puis peu à peu du chlorure mercurique qui produit un précipité blanc plus ou moins abondant. S'il n'y a qu'un milligramme d'uréthane, le chlorure mercurique donne un précipité jaune qui se redissout.

Dans cette réaction, il est probable qu'il se fait une combinaison d'uréthane et d'oxyde mercurique (action de KOH sur $HgCl^2$) laquelle est blanche et non jaune comme l'oxyde mercurique précipité par la potasse. La formule de ce carbamate mercurique n'a pas été donnée par l'auteur; il est un peu soluble, ce qui explique pourquoi dans le cas de petites quantités le précipité se dissout.

(1) J. Ph. & Ch. t 14 p 180 . 1886.

Chloral-uréthane

Ural.



$$CO \langle {O \cdot C^2H^5 \atop AzH - CHOH - CCl^3}$$

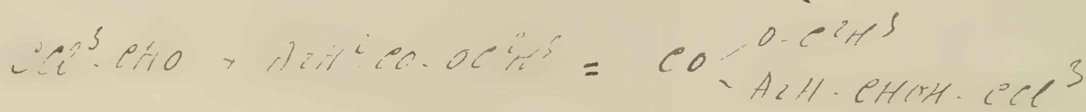
Une réaction remarquable des uréthanes est de se combiner aux aldéhydes avec élimination d'eau :



(1) $$CH^3{-}CHO + 2\,AzH^2{-}CO.OC^2H^5 = CH^3CH(AzH{-}CO.OC^2H^5)^2 + H^2O$$

Quelques gouttes d'acide chlorhydrique favorisent singulièrement la réaction, qui donne souvent naissance à de beaux produits.

Dans le cas du chloral la réaction ne s'accomplit pas suivant ~~cet~~ cette équation générale : elle se passe entre molécules égales de chloral et d'uréthane, sans élimination d'eau :



$$CCl^3{-}CHO + AzH^2{-}CO.OC^2H^5 = CO \langle {O \cdot C^2H^5 \atop AzH \cdot CHOH \cdot CCl^3}$$

Le produit est la chloral-uréthane aussi appelée ural.

Pour la préparer on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré à une solution chloralique d'uréthane et on abandonne le liquide à un repos prolongé. La liqueur se prend en une masse cristalline qu'on lave à l'eau et fait cristalliser dans l'alcool ethéré. Au lieu d'une solution des deux corps on peut employer leur mélange fondu et se servir d'acide sulfurique concentré comme agent de condensation (1)

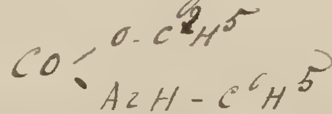
Propriétés. La chloral-uréthane se présente en cristaux incolores, d'une saveur amère désagréable, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'éther et précipitables par l'eau. Elle fond à 106°, mais se décompose à la distillation

L'eau bouillante la dédouble en chloral et uréthane ; ~~et~~ même une élévation de température de 100° suffit à le scinder en ses générateurs lorsqu'on la chauffe seule.

(1) Bischoff Berichte t VII p. 608.

Phényl.uréthane

Euphorine. Ether carbanilique.
Phénylcarbamate d'éthyle.



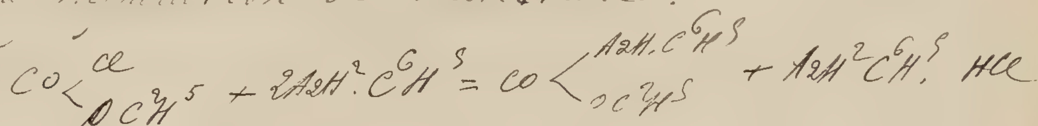
$$CO\langle^{O-C^2H^5}_{AzH-C^6H^5}$$

Ce corps est assez anciennement connu. Hofmann (1) l'obtint par l'action de l'alcool sur le cyanate de phényle ou phénylcarbimide :



$$CO=Az-C^6H^5+C^2H^5OH = CO\langle^{O-C^2H^5}_{AzH-C^6H^5}$$

On la prépare le plus habituellement par l'action du chlorocarbonate d'éthyle sur l'aniline, réaction qui rappelle l'une de celles qui servent pour la préparation de l'uréthane.



$$CO\langle^{Cl}_{OC^2H^5} + 2AzH^2.C^6H^5 = CO\langle^{AzH.C^6H^5}_{OC^2H^5} + AzH^2C^6H^5.HCl$$

MM. Wilm et Wischin (2) opèrent de la façon suivante : Ils font tomber goutte à goutte l'éther sur de l'aniline renfermée dans un ballon relié à un réfrigérant ascendant ; il se produit une réaction très vive ; lorsqu'elle est calmée, on chauffe 1/2 heure à 100°. Après refroidissement on lave les cristaux formés avec un peu d'eau aiguisée d'acide chlorhydrique pour enlever le chlorhydrate d'aniline et on les purifie par cristallisation dans l'eau chaude ou par distillation.

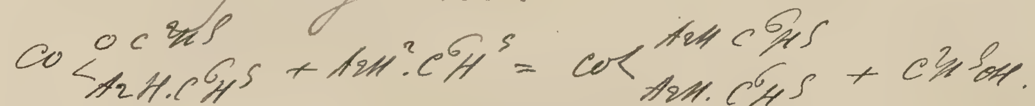
Propriétés

La phényl uréthane cristallise en aiguilles fines fondant vers 52°, légèrement odorantes, peu solubles dans l'eau bouillante, insolubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'alcool et l'éther.

Elle distille sans altération entre 237-238 ou plutôt d'après Hofmann elle se dédouble en isocyanate et alcool qui se recombinent intégralement ensuite pour la régénérer.

(1) Soc Chim. t XII, p. 866, 1869 ; t XIV p. 282, 1870
(2) Annalen t. CXLVII p 157. Soc Chim t XI p. 252. 1869.

Comme l'uréthane proprement dite elle se dédouble sous l'influence des alcalis en carbonate, alcool, et aniline mais si la décomposition n'est pas poussée à fond, l'aniline peut réagir et donner avec une portion non décomposée de la diphényl-urée.

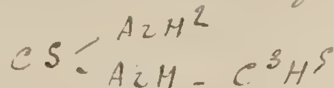


$$CO\begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH.C^6H^5 \end{cases} + AzH^2.C^6H^5 = CO\begin{cases} AzH.C^6H^5 \\ AzH.C^6H^5 \end{cases} + C^2H^5OH.$$

Par perte d'alcool, en la distillant sur l'acide phosphorique, on obtient la réaction inverse de la formation par le cyanate de phényle ; c'est à dire le retour à ce dernier et à l'alcool.

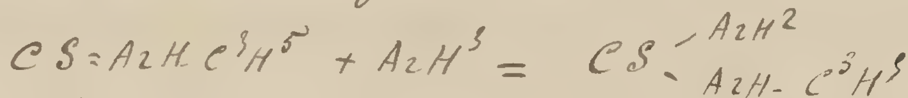
Thiosinnamine.

Syn. Allylsulfocarbamide – Allylsulfourée.



$$CS \begin{cases} AzH^2 \\ AzH - C^3H^5 \end{cases}$$

La thiosinnamine est relativement peu employée; c'est un dérivé de l'essence de moutarde ou isosulfocyanate d'allyle. $CS = AzH\text{-}C^3H^5$ obtenu par l'action de l'ammoniaque sèche ou aqueuse sur ce dernier corps. La réaction est calquée sur celle qui donne les urées en partant des éthers cyaniques



$$CS = AzH.C^3H^5 + AzH^3 = CS \begin{cases} AzH^2 \\ AzH\text{-}C^3H^5 \end{cases}$$

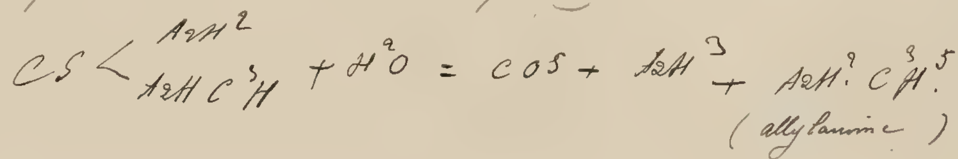
La thiosinnamine est donc bien une allyl-sulfo-urée. Pour l'avoir pure, on reprend par l'eau la masse cristalline obtenue dans la réaction précédente et on décolore par le noir animal. La dissolution aqueuse évaporée et refroidie fournit la thiosinnamine cristallisée. (1)

Propriétés

Elle se présente en cristaux d'un blanc brillant, inodores, amers, fondant à 70° plus solubles dans l'eau à chaud qu'à froid, très solubles dans l'alcool et l'éther.

Elle n'est pas volatile et la chaleur la décompose en donnant des produits non isolés.

Comme les urées elle se décompose, mais plus difficilement, sous l'influence des alcalis et des acides. En principe, l'hydratation doit donner de l'ammoniaque, de l'allylamine, et de l'oxysulfure de carbone



$$CS \begin{cases} AzH^2 \\ AzH\,C^3H^5 \end{cases} + H^2O = COS + AzH^3 + AzH^2.C^3H^5$$

(allylamine)

mais la réaction est plus compliquée. Les alcalis, par exemple détruisent l'oxysulfure en donnant un sulfure et un carbonate:

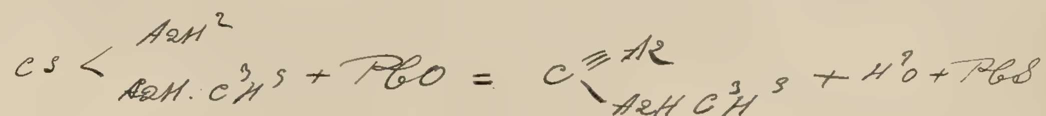


$$CSO + 3KOH = CO^3K^2 + KHS + H^2O$$

(1) Ann. Chim. & Phys. t. LIII. p. 181.

en même temps qu'il se forme de nouvelles substances non étudiées.

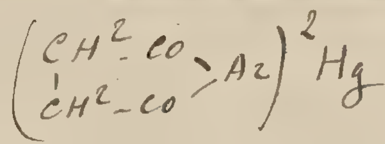
La réaction la plus curieuse est celle de l'oxyde de plomb hydraté qui la désulfure et donne l'allylcyanamide ou sinnamine :



$$CS < {AzH^2 \atop AzH . C^3H^5} + PbO = C {\equiv Az \atop AzH\,C^3H^5} + H^2O + PbS$$

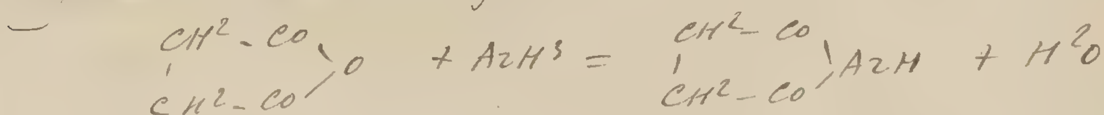
La thiosinnamine s'unit facilement aux acides pour donner des sels.

Succinimide mercurique

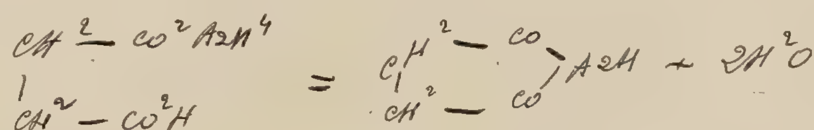


Ce corps a été préparé il y a longtemps par Dessaignes et ce n'est que depuis peu qu'on l'emploie en médecine.

On l'obtient à partir de la succinimide qui dérive elle même de l'anhydride succinique sous l'influence de l'ammoniaque.



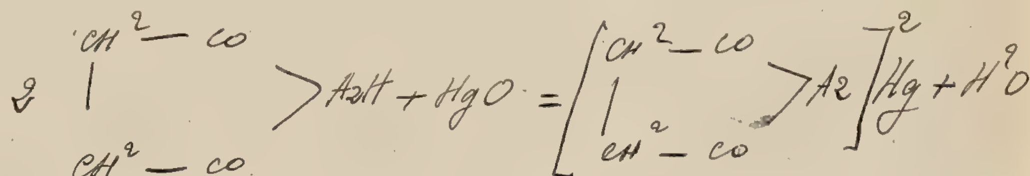
Cette réaction se fait avec élévation de température. On peut aussi obtenir la succinimide en distillant le succinate acide d'ammoniaque



Le produit se purifie par cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool.

On voit qu'il s'agit d'une amide dérivée d'un acide bibasique et que la molécule d'ammoniaque en se transformant en imide se trouve comprise entre deux groupes fortement électronégatifs CO. Aussi l'hydrogène de AzH peut il être remplacé par les métaux.

En effet, Dessaignes a observé que la succinimide dissout à chaud l'oxyde de mercure et laisse déposer par refroidissement de longues aiguilles soyeuses de succinimide mercurique (1)



On peut aussi préparer la succinimide argentique

La succinimide mercurique peut en outre se combiner au sublimé pour donner un sel

(1) Ann Chim & Phys [3] t XXXIV p. 143

double $(C^4H^4O^2Az)^2Hg + HgCl^2$ moins soluble que la succinimide (1).

La succinimide mercurique constitue une poudre blanche soyeuse, soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'ether. Elle doit son emploi à ses propriétés antiseptiques et à ce qu'elle ne coagule pas l'albumine comme les sels mercuriques minéraux.

Asparaginate et alaninate de Mercure.

Cette propriété de ne pas coaguler l'albumine a fait aussi employer deux sels mercuriques

l'asparaginate ou aspartate $(CO^2-CH\cdot AzH^2-CH^2\cdot CO^2)^2Hg$

et l'alaninate ou amido propionate $(CH^3-CH\cdot AzH^2-CO^2)^2Hg$

Ces corps ne sont pas des dérivés d'amides mais de véritables sels: le mercure y remplace les hydrogènes des groupes CO^2H.

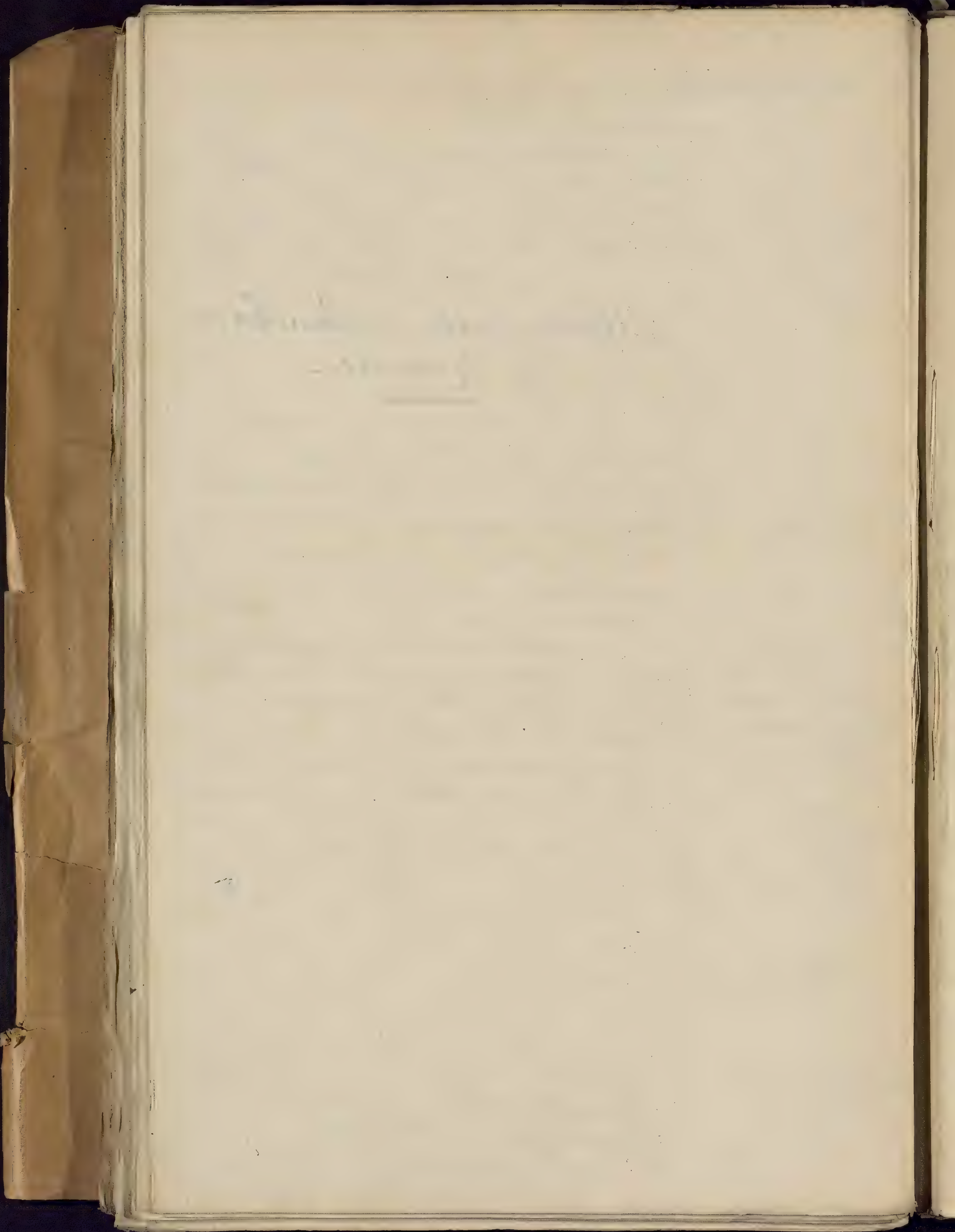
On les obtient absolument comme la succinimide mercurique; ébullition de la solution aqueuse de l'acide avec l'oxyde jaune de mercure, filtration, évaporation et cristallisation.

D'après Dessaignes, l'aspartate de mercure contient une molécule d'eau même après dessication à 100° C'est une poudre blanche soluble dans l'eau et donnant des solutions inaltérables à l'air et à la lumière (2)

L'alaninate présente sensiblement les mêmes propriétés.

(1) Mentschutkin. Berichte t 8 p 128

(2) Ann chim & Phys (3) t XXXIV p 145.



Amides aromatiques.

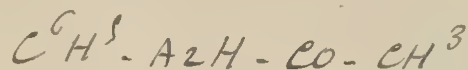


Amides aromatiques

C'est là une fonction extrêmement importante car elle fournit un grand nombre de médicaments nouveaux, la plupart anti-thermiques ou analgésiques.

Quelques uns ont pris une place définitive, consacrée par leur inscription au supplément du Codex, tels sont l'acétanilide, la phénacétine, la saccharine.

C'est par un heureux hasard qu'en 1886 Cahn et Hepp, assistants du professeur Kussmaul, découvrirent les propriétés antithermiques de l'acétanilide. Ce corps a pour formule :



$$C^6H^5 - AzH - CO - CH^3$$

et n'est autre que le dérivé acétylé de l'aniline ou plus simplement une alcalamide dérivée de l'aniline d'une part et de l'acide acétique de l'autre.

La constitution si simple de ce corps n'a pas peu contribué à encourager les recherches des propriétés thérapeutiques de ses dérivés et aujourd'hui les amides aromatiques employées en médecine sont très nombreuses.

Nous pouvons très facilement les diviser en trois groupes :

α. <u>Amide dérivée d'un acide aromatique et de l'ammoniaque</u>.

Salicylamide. Ici, nous pouvons placer la saccharine qui est l'anhydride de l'amide sulfo-benzoïque

β. Alcalamides dérivées d'une base aromatique, l'aniline, et d'un acide gras ou aromatique.

On les appelle anilides. On y trouve : la Formanilide, l'acétanilide, l'iodacétanilide la diacétanilide, la méthylacétanilide, la benzanilide, la salicylanilide, la gallanilide.

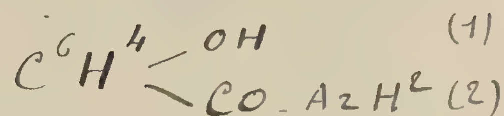
γ. Alcalamides dérivées non plus de l'aniline mais de son dérivé p.oxy ou paramidophénol.

On y trouve un grand nombre de substances importantes :

la phénacétine, la méthylphénacétine, l'éthylphénacétine, la méthacétine, la thymacétine, le phénocolle et ses sels, le salophène, la lactophénine, la dulcine, l'iodophénine.

a.

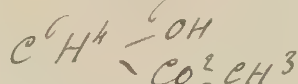
Salicylamide.



$$C^6H^4 \begin{matrix} < OH & (1) \\ \ CO\text{-}AzH^2 & (2) \end{matrix}$$

C'est l'amide de l'acide salicylique.

Elle a été découverte par Cahours (1) en 1844, en abandonnant pendant plusieurs jours l'essence de Wintergreen ou salicylate de méthyle



$$C^6H^4 \begin{matrix} < OH \\ \ CO^2\text{-}CH^3 \end{matrix}$$

avec 5 ou 6 fois son volume d'ammoniaque aqueuse; on évapore dès que la solution est complète et on soumet le résidu à une distillation ménagée.

Limpricht (2) trouva plus avantageux d'employer l'ammoniaque alcoolique en ayant soin d'agiter jusqu'à dissolution complète; on évapore le liquide, il se dépose des aiguilles de salicylamide qu'on purifie par cristallisation dans l'eau bouillante.

On voit que cette préparation n'est qu'un cas particulier de la préparation des ~~[illegible]~~ amides : action d'un éther de l'acide sur l'ammoniaque.

La réaction qui donne naissance à la salicylamide peut être exprimée par l'équation suivante :



$$C^6H^4 \begin{matrix} < OH \\ \ CO^2.CH^3 \end{matrix} + AzH^3 = C^6H^4 \begin{matrix} < OH \\ \ CO\text{-}AzH^2 \end{matrix} + CH^3OH$$

Propriétés.

La salicylamide est une substance légèrement jaune, cristallisant dans l'eau en longues aiguilles

(1) Ann. de Chimie et Phys (3) t X p. 349

(2) Annalen — — XCVIII p. 256 et XCIX p. 249

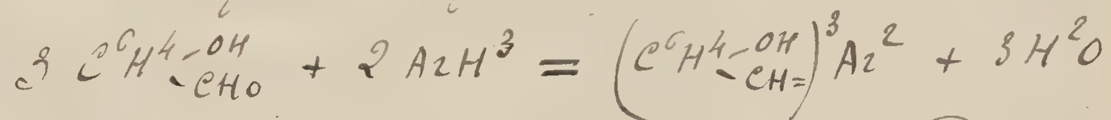
brillantes, légères fondant à 132° d'après Limpricht, à 142° d'après Grimaux.

Elle est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante, l'alcool l'éther et le chloroforme.

Elle possède une faible réaction acide, mais ne décompose pas les carbonates bien que ceux-ci la dissolvent facilement.

Grâce à la fonction phénolique subsistante elle peut se combiner aux alcalis libres tels que la soude, la potasse, la magnésie, les bases alcalinoterreuses en donnant des sels facilement solubles mais décomposables par l'acide carbonique.

Il ne faut pas confondre la salicylamide avec l'hydrosalicylamide ou salicylhydramide qui résulte de l'action de l'ammoniaque sur l'aldéhyde salicylique :



$$3\, C^6H^4{<}^{OH}_{CHO} + 2\, AzH^3 = \left(C^6H^4{<}^{OH}_{CH=}\right)^3 Az^2 + 3\, H^2O$$

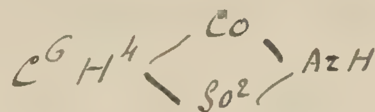
Ce corps n'a été expérimenté que depuis peu par le Dr Nesbitt dans l'espoir de remplacer l'acide salicylique sur lequel il a l'avantage d'être plus soluble et plus actif.

L'urine des personnes traitées par la salicylamide donne la réaction de l'acide salicylique avec le perchlorure de fer. Ceci nous montre une grande différence avec les amides de la série grasse qui se retrouvent inaltérées dans l'urine. L'urine, ainsi chargée d'acide salicylique provenant de la décomposition de l'amide ne se putréfie plus.

Saccharine –

Acide anhydro-ortho-sulfamide benzoïque —
Sulfimide benzoïque –

La saccharine dont il s'agit a pour formule :



$$C^6H^4 \langle {CO \atop SO^2} \rangle AzH$$

Il ne faut pas la confondre avec le produit de même nom, découvert par Péligot, dans l'action de la chaux sur une solution bouillante de glucose. La saccharine de Péligot est un hydrate de carbone $(C^6H^{10}O^5)^n$ bien différent du corps qui nous occupe

La saccharine a été découverte, en 1879, par Ira Remsen et C. Fahlberg au cours d'un travail sur les dérivés des crésylsulfamides décrits par Anna Wolkow. En oxydant l'orthocrésylsulfamide $C^6H^4 - {CH^3 \atop SO^2AzH^2}$ ils observèrent la formation d'un corps remarquablement sucré et Fahlberg lui donna immédiatement une existence industrielle sous le nom de saccharine.

La saccharine est l'anhydride de l'acide ortho-amido-sulfo-benzoïque :



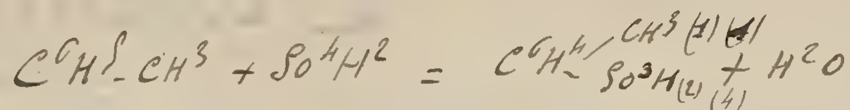
$$C^6H^4 - {CO^2H \atop SO^2.AzH^2} = C^6H^4 \langle {CO \atop SO^2} \rangle AzH + H^2O$$

et sa préparation industrielle consiste à arriver à cet acide en partant du toluène.

D'après le brevet de Fahlberg et List (1) on fabrique la saccharine à Leipzig de la façon suivante :

On traite le toluène par l'acide sulfurique à une température qui ne doit pas dépasser 100°. On obtient ainsi deux acides sulfo conjugués isomères : l'ortho et le para toluène-sulfoniques

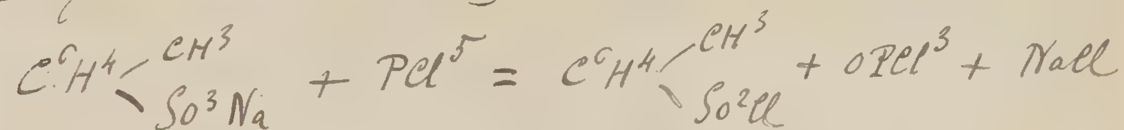
(1) Berichte. t. 20 p. 1597.



$$C^6H^5-CH^3 + SO^4H^2 = C^6H^4\langle{}^{CH^3\,(1)}_{SO^3H\,(4)} + H^2O$$

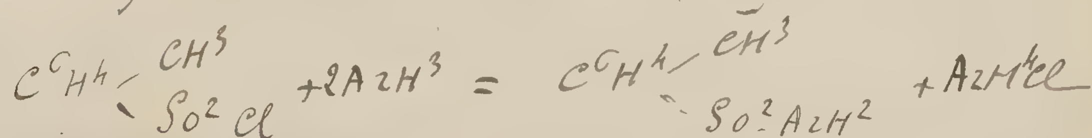
On enlève la plus grande partie de l'acide sulfurique libre par la chaux, puis on fait les sels de soude. Ces derniers séchés avec soin sont traités par le trichlorure de phosphore en présence d'un courant de chlore sec. On agite continuellement et on distille pour ~~l'oxychlo~~ chasser l'oxychlorure de phosphore formé.

L'emploi simultané du chlore et du trichlorure de phosphore permet de régulariser l'opération qui serait trop vive avec le pentachlorure de phosphore. Néanmoins la réaction se passe comme si on avait employé ce dernier corps.



$$C^6H^4\langle{}^{CH^3}_{SO^3Na} + PCl^5 = C^6H^4\langle{}^{CH^3}_{SO^2Cl} + OPCl^3 + NaCl$$

Le mélange contenant les chlorures, fortement refroidi, abandonne des cristaux de chlorure de toluène <u>para</u> sulfoné. L'orthochlorure resté liquide est alors traité par un courant de gaz ammoniac ou bien mélangé avec du carbonate d'ammoniaque ce qui le transforme en une toluènesulfamide

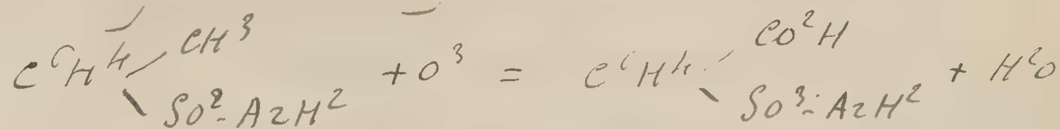


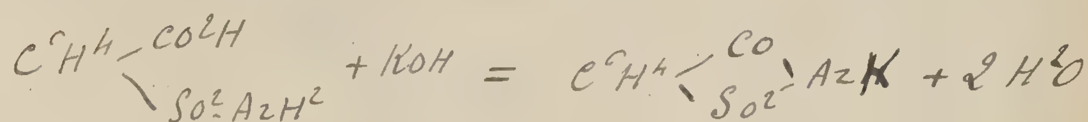
$$C^6H^4\langle{}^{CH^3}_{SO^2Cl} + 2AzH^3 = C^6H^4\langle{}^{CH^3}_{SO^2AzH^2} + AzH^4Cl$$

Ce corps peu soluble dans l'eau est facilement séparé du chlorhydrate d'ammoniaque par lavages à l'eau.

Il n'y a plus qu'à l'oxyder par le permanganate de potasse en neutralisant avec précaution par un acide, l'alcali qui se forme par destruction du permanganate

Il se forme l'acide orthosulfamide benzoïque qui perd les éléments de l'eau en donnant le sel de potasse correspondant.

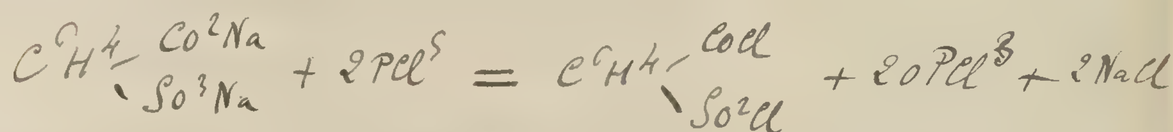




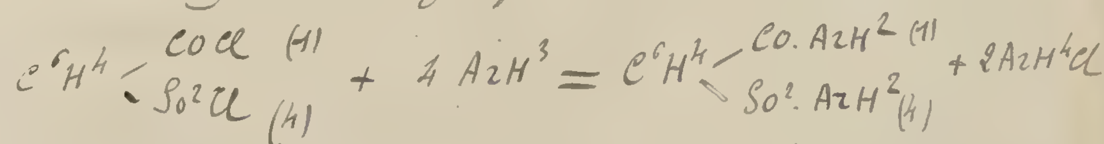
Le sel de potasse est soluble et se sépare facilement de l'hydrate de manganèse formé. Traitée par un acide minéral, sa solution laisse déposer des cristaux de saccharine.

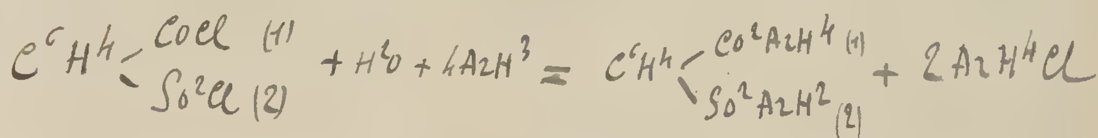
Le rendement varie suivant l'état de ~~l'oxydation~~ la solution pendant l'oxydation. En liqueur acide, on n'obtient que de l'acide sulfobenzoïque $C^6H^4\langle^{CO^2H\ (1)}_{SO^3H\ (2)}$

On peut aussi oxyder les deux acides ortho et paracrésylsulfureux pour obtenir précisément les acides ortho et para sulfobenzoïques; on les transforme en sels de soude qu'on traite par le chlore et le trichlorure de phosphore. On obtient d'après les équations suivantes les chlorures ortho et para.

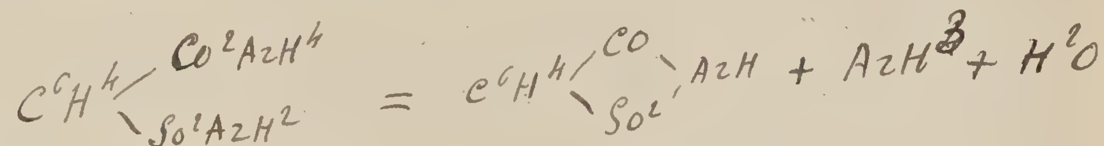


On les traite par l'ammoniaque. Le dérivé para donne une diamide insoluble, tandis que le dérivé ortho donne le sel ammoniacal de l'acide orthosulfamide benzoïque :





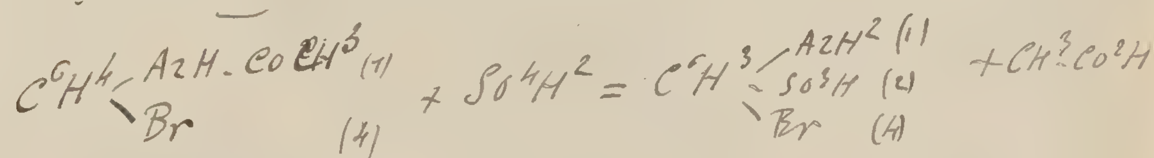
Ce sel ammoniacal est soluble dans l'eau. Un acide minéral, tel que l'acide sulfurique, enlève l'ammoniaque et l'acide mis en liberté perdant les éléments de l'eau donne la saccharine.



$$C^6H^4 \begin{matrix} / CO^2AzH^4 \\ \backslash SO^2AzH^2 \end{matrix} = C^6H^4 \begin{matrix} / CO \\ \backslash SO^2 \end{matrix} AzH + AzH^3 + H^2O$$

Enfin H. Kreis (1) a indiqué un autre procédé de préparation. Il fait fondre 20 gr de parabromacétanilide avec 10 gr d'acide sulfurique, l'acide acétique est éliminé et le mélange se prend en une bouillie épaisse; On chauffe encore à 170°-180° puis on fait cristalliser le produit dans l'eau. L'acide bromo-phenyl-amidosulfonique formé cristallise en aiguilles renfermant une molecule d'eau.

L'équation peut s'écrire :

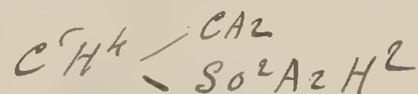


$$C^6H^4 \begin{matrix} / AzH\text{-}COCH^3 \ (1) \\ \backslash Br \ (4) \end{matrix} + SO^4H^2 = C^6H^3 \begin{matrix} / AzH^2 \ (1) \\ - SO^3H \ (2) \\ \backslash Br \ (4) \end{matrix} + CH^3\text{-}CO^2H$$

Cet acide bromamidophenylsulfonique réduit par la poudre de zinc en solution alcaline donne l'acide amido-orthophénylsulfonique.

$C^6H^4 \begin{matrix} / AzH^2 \\ \backslash SO^3H \end{matrix}$ qui traité par le nitrite de soude en presence d'un acide minéral donne le diazoïque $C^6H^4 \begin{matrix} / Az{=}Az\text{-}OH \\ \backslash SO^3H \end{matrix}$, ce dernier corps à l'etat de sel sodique traité à froid par le cyanure cupropotassique generateur de CAzH donne l'acide cyané $C^6H^4 \begin{matrix} / CAz \\ \backslash SO^3Na \end{matrix}$ (2)

dont le chlorure $C^6H^4 \begin{matrix} / CAz \\ \backslash SO^2Cl \end{matrix}$ obtenu par le perchlorure de phosphore donne par l'ammoniaque l'amide correspondante



$$C^6H^4 \begin{matrix} / CAz \\ \backslash SO^2AzH^2 \end{matrix}$$

(1) Annalen t 286. p. 377.

(2) Cette reaction generale de transformation des amines en nitriles est due à Sandmeyer

Enfin cette dernière par saponification du groupe CAz donne précisément l'acide instable $C^6H^4 \genfrac{}{}{0pt}{}{-CO^2H}{-SO^2-AzH^2}$ dont la saccharine est l'anhydride.

Propriétés

La saccharine cristallise en prismes blancs courts, épais ; elle possède une saveur sucrée intense, (d'où son nom) près de 300 fois plus forte que celle du sucre de canne.

Elle forme des sels cristallisés très solubles dans l'eau, dont le goût est également sucré, aussi emploie-t-on comme dissolvant de la saccharine les bicarbonates alcalins qui la dissolvent mieux que l'eau pure.

En effet, un litre d'eau à 15° ne dissout que 2gr.5 à 3gr3 de saccharine, suivant les auteurs. Elle se dissout beaucoup mieux dans l'eau bouillante et s'en sépare par le refroidissement.

Le Codex indique qu'elle est soluble dans 335 parties d'eau froide et dans 28 parties d'eau bouillante. Dans ce dernier cas, la saccharine est altérée, sans doute hydratée avec perte d'ammoniaque et formation de corps acides.

Elle se dissout dans 30 parties d'alcool à 95°. Si l'alcool est dilué on obtient une solubilité de moins en moins grande ; toutefois entre 70° et 100° la solubilité ne varie guère, comme le montre le tableau suivant.

1 litre d'alcool à	10°	20°	30°	40°	50°	60°	70°	80°	90°	100°
dissout	5gr.40	7.39	11.47	19.88	27.63	28.90	30.70	32.15	31.20	30.27

Elle se dissout aussi dans l'éther à raison de 0gr.468 %. L'éther l'enlève à ses dissolutions aqueuses, l'éther de pétrole agit de même.

La glycérine, le sirop de glucose et l'acétone la dissolvent aussi, mais le chloroforme et la benzine la dissolvent à peine.

Chauffée à 100° elle ne s'altère pas ; elle fond à 224° et donne lorsqu'on la chauffe dans un tube à essais des vapeurs blanches qui se condensent en aiguilles offrant les propriétés de l'acide benzoïque, mais dont le goût est un peu sucré ce qui est dû à l'entraînement d'un peu de saccharine.

Elle brûle sans résidu et ne noircit pas par l'acide sulfurique concentré.

Elle ne réduit pas le réactif cupro-potassique, mais si on la fait bouillir pendant quelque temps avec de l'acide sulfurique, elle réduit ce réactif. (Rougier)

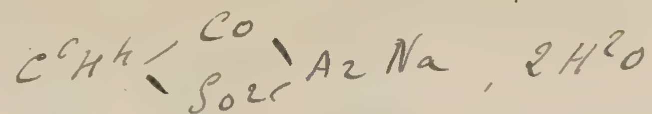
On caractérise la pureté de la saccharine par son point de fusion, qui doit être de 224°. Il se trouve fortement abaissé par la présence de l'acide anhydro para sulfamide benzoïque isomère de la saccharine ainsi que par les autres impuretés provenant d'une fabrication défectueuse telles que l'acide sulfobenzoïque etc.

Son caractère immédiat le plus sensible est certainement sa saveur sucrée qui est encore perceptible au $\frac{1}{70000}$; toutefois cette saveur n'est pas aussi agréable que celle du sucre de canne et si elle persiste davantage elle a l'inconvénient d'être suivie d'une impression de sécheresse à l'arrière gorge.

C'est une substance acide, le nom qu'elle porte au Codex l'indique.

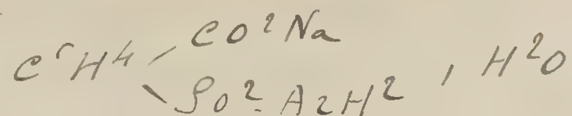
On admet pour la formule de ses sels qu'il y a non ouverture de la fonction amide ~~dont~~ pour donner les sels de l'acide dont la saccharine est l'anhydride, mais substitution du métal à l'atome d'hydrogène de AzH. Ainsi Fahlberg et List

écrivent le sel de soude



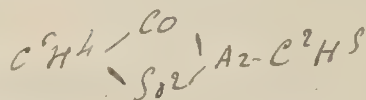
$$C^6H^4 \langle {CO \atop SO^2} \rangle Az\,Na\ ,\ 2H^2O$$

et non

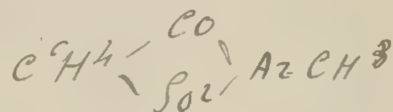


$$C^6H^4 \langle {CO^2Na \atop SO^2\text{-}AzH^2}\ ,\ H^2O$$

On a aussi préparé l'éther éthylique de la saccharine ainsi que l'éther méthylique



$$C^6H^4 \langle {CO \atop SO^2} \rangle Az\text{-}C^2H^5$$



$$C^6H^4 \langle {CO \atop SO^2} \rangle Az\,CH^3$$

Ces corps sont amers.

L'acide chlorhydrique décompose la saccharine en ammoniaque et acide sulfobenzoïque. De même il décompose les éthers méthylique et éthylique en méthylamine ou éthylamine et acide sulfobenzoïque.

On peut non seulement combiner la saccharine aux bases minérales, mais aussi aux alcaloïdes. Ainsi la quinine donne un saccharinate fort bien cristallisé contenant 36 % de saccharine et 64 % de quinine. On avait cru pouvoir ainsi corriger l'amertume des sels de quinine, mais on obtient des sels qui présentent à la fois une saveur très sucrée et très amère presque insupportable.

Par contre, l'industrie s'est rapidement emparée de ce produit nouveau et s'est efforcée de remplacer par la saccharine le sucre qui entre dans nombre d'aliments, ou boissons : bière, confitures, chocolats etc

Pour la rechercher, on utilise surtout la propriété qu'elle possède de passer facilement de sa solution aqueuse dans l'éther, ou l'éther de pétrole

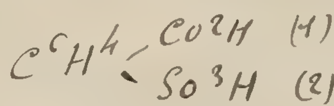
Pour cela, il faut préalablement aciduler le mélange afin de mettre la saccharine en liberté car elle pourrait avoir été introduite sous forme de sel; on peut aciduler avec l'acide phosphorique qui est très peu soluble dans l'éther, surtout si ce dernier est additionné d'éther de pétrole.

Après évaporation des liquides extracteurs on goûte le résidu et s'il est sucré il y a de fortes présomptions pour conclure à la présence de la saccharine, car les sucres usuels hydrates de carbone sont insolubles dans de tels véhicules.

Il reste à caractériser la saccharine. On peut y arriver facilement d'après diverses considérations:

I° La saccharine contient du soufre. Après s'être assuré que l'éther n'a pas enlevé d'acide sulfurique libre, on ajoute au résidu du carbonate et de l'azotate de soude purs, et on chauffe doucement dans un creuset de platine jusqu'au rouge. Le résidu est repris par l'eau, s'il contient un sulfate, ce dont on s'assure au moyen d'un sel de baryum, on peut conclure à l'existence de la saccharine (1)

II°. La saccharine dérive de l'acide orthosulfobenzoïque



$$C^6H^4 \begin{array}{l} \diagup CO^2H \ (1) \\ \diagdown SO^3H \ (2) \end{array}$$

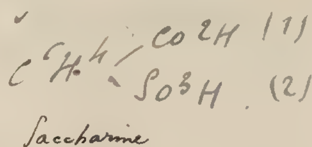
On sait que les acides sulfoniques donnent par fusion avec la potasse les phénols correspondants. et dans le cas de l'acide sulfobenzoïque, l'acide

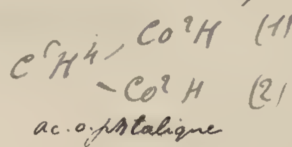
(1) Pharm. Record. 1887.

orthoxybenzoïque, ou acide salicylique.
Ce dernier corps possède une réaction extrêmement sensible, celle des sersels de fer; si donc ~~dans~~ le résidu ne contient pas d'acide salicylique, ce dont on s'assurera au préalable, on le soumettra à la fusion avec la soude caustique dans un creuset d'argent. Il ne faut pas employer de potasse, car à haute température le salicylate de potasse se transforme en para-oxy-benzoate de potasse qui n'a plus les réactions du salicylate avec le chlorure ferrique. On reprend le résidu de la fusion par l'eau, on acidule avec l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, on agite avec de l'éther et dans le résidu de l'évaporation, on recherche l'acide salicylique.

S'il y avait de l'acide salicylique dans le résidu, on ne pourrait appliquer cette méthode qu'après élimination de cet acide; on peut les séparer en dissolvant le résidu étheré dans l'alcool et ajoutant une solution alcoolique de potasse. La majeure partie de la saccharine se précipite sous forme de saccharinate de potasse très peu soluble dans l'alcool, tandis que le salicylate reste dissous. Cependant il est préférable dans ce cas de suivre la marche suivante.

III°. La saccharine ou mieux l'acide sulfobenzoïque peut jusqu'à un certain point être rapproché de l'acide ortho-phtalique





En effet, chauffés avec la résorcine et de l'acide sulfurique concentré, cet acide ou la saccharine donnent une fluorescéine comparable à celle qu'engendre l'acide phtalique.

On opère de la façon suivante : le résidu étheré, séché à 100° est chauffé avec un peu de résorcine et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré ; il se développe une coloration jaune rouge, puis vert foncé et il se dégage un peu d'acide sulfureux ; on laisse refroidir on étend d'eau et on ajoute de la potasse.

Le liquide devient rouge avec une fluorescence verte prononcée.

Cette réaction est sensible avec 1 millig de saccharine et la coloration est encore visible dans 5 ou 6 litres d'eau.

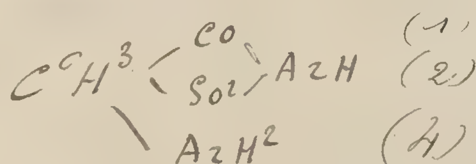
Toutefois d'après Mr Moulin, (1) l'asparagine qui se trouve dans le jus de réglisse peut donner aussi une fluorescence analogue. Une addition de réglisse comme édulcorant pourrait donc faire croire à une falsification par la saccharine.

La saccharine n'est pas assimilable. On la retrouve intacte dans les excrétions. Elle ne produit, employée à dose sucrante, aucun effet nuisible à l'organisme ; mais elle fatigue l'estomac et produit souvent l'inappétence ; ceci est sans doute lié à son action antiseptique qui est assez forte et immobilise peut-être les ferments digestifs.

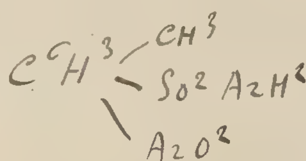
(1) J. Ph. et Ch. (6) t III p. 543

Amido-saccharine

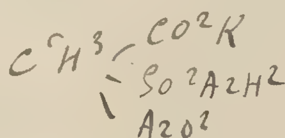
Mentionnons, après la saccharine, un de ses dérivés également très sucré la para amido-saccharine:



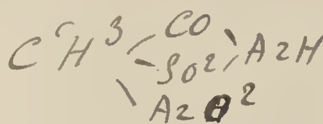
D'après Noyes (1) le paranitro.orthotoluylsulfamide



dont il est facile d'imaginer le processus synthétique en se reportant à la saccharine, est oxydé par le permanganate de potasse en solution alcaline. On obtient l'acide p. nitro ortho.sulfamide benzoïque ou plutôt son sel potassique



En ajoutant de l'acide chlorhydrique on obtient non l'acide libre mais l'anhydride



Ce corps n'est autre que la paranitrosaccharine. Il est peu soluble dans l'eau froide, l'alcool, l'éther et a une saveur amère, mais en réduisant sa solution alcoolique par le sulfhydrate d'ammoniaque on le transforme en amine qui n'est autre que l'amidosaccharine.

Cette dernière substance possède une saveur sucrée très marquée. Elle est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud

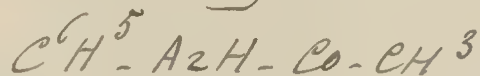
(1) Am. Chem. Journal. 8. p. 167

en donnant une solution douée d'une fluorescence bleue intense.

B. Anilides.

Les anilides sont des corps connus depuis fort longtemps. La facilité avec laquelle ils se forment à partir de l'aniline et des acides organiques en a fait des corps chimiques presque contemporains de l'aniline, mais leur emploi en thérapeutique est tout récent; c'est à Cahn et Hepp que revient l'honneur d'en avoir découvert les propriétés antithermiques.

Le type de ces corps est l'acétanilide



$C^6H^5-AzH-Co-CH^3$

ou amide acétique de l'aniline.

En remplaçant le radical acetyle par un autre radical acide on obtient d'autres anilides et c'est dans l'espoir d'obtenir des produits à la fois antithermiques et antiseptiques qu'on a remplacé l'acide acétique par des acides antiseptiques par eux mêmes, tels que les acides salicylique, gallique, benzoïque etc.

Enfin comme les corps méthylés possèdent souvent une action analgésique, on a été conduit à faire des dérivés où l'hydrogène de AzH fut remplacé par un méthyle.

Nous passons rapidement sur ces considérations, mais nous croyons devoir les indiquer pour expliquer les essais que l'on a tentés pour introduire les divers anilides dans l'usage medical.

Le Codex n'en a retenu que deux
l'acétanilide
et la méthylacétanilide

mais nous ne manquerons pas de faire l'histoire chimique de ceux que l'on emploie en dehors de ceux-ci.

Formanilide.

Formianilide ; Amide formique de l'aniline, Phényl-formiamide

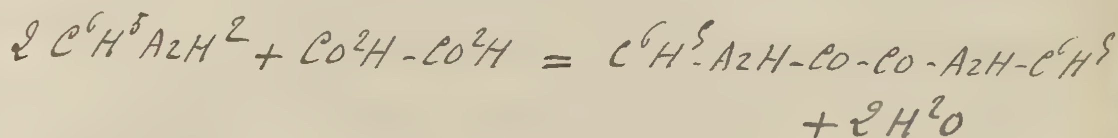


$C^6H^5-AzH.COH$

Préparation

Cette anilide a été obtenue, en 1845, par Gehrardt, en chauffant au bain de sable de l'oxalate neutre d'aniline. (1)

Le sel fond, perd de l'eau et il reste un mélange d'oxanilide et de formanilide. L'oxanilide prend naissance d'après l'équation suivante



$$2\,C^6H^5AzH^2 + CO^2H-CO^2H = C^6H^5-AzH-CO-CO-AzH-C^6H^5 + 2H^2O$$

La formanilide résulte du départ de l'acide carbonique avec formation d'acide formique dans la destruction d'une partie de l'acide oxalique :



$$C^6H^5.AzH^2 + CO^2H.CO^2H = C^6H^5.AzH.COH + CO^2 + H^2O$$

Pour séparer ces deux corps, on épuise leur mélange à froid par l'alcool qui dissout la formanilide ; on chasse l'alcool par distillation, on reprend le résidu par l'eau qui laisse les matières colorantes et résineuses et enlève la formanilide pure. On concentre et on fait cristalliser.

D'après Hoffmann (2) il faut observer une certaine proportion dans les doses relatives d'aniline et d'acide oxalique. En employant molécule à molécule, selon la dernière équation, chauffant vite et fortement on n'obtient presque que de la formanilide

(1) Jour. de Ph. et de Chimie (3) t 9. p 409
(2) Annalen 142. p. 121

Le produit distillé (additionné de soude concentrée) se prend en une masse de formanilide et de soude.

Propriétés.

C'est une substance se présentant en longs prismes rectangulaires, incolores, d'une saveur légèrement amère, fusibles à 46° et susceptibles de surfusion.

Elle est soluble dans l'eau, surtout à chaud, plus soluble dans l'alcool.

Comme beaucoup d'amides elle peut donner naissance à ses composants sous l'influence des acides et des alcalis bouillants étendus.

Elle présente de plus une propriété particulière due à la simplicité de sa molécule acide : la distillation ou l'acide chlorhydrique concentré lui font perdre une molécule d'eau et donnent du Cyanure de phényle ou benzonitrile.

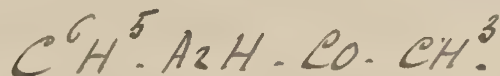


$$C^6H^5.AzH.COH = C^6H^5-CAz + H^2O$$

Cette réaction permet de passer d'une amine à l'acide contenant un atome de carbone de plus. La généralité de cette réaction a été démontrée par Hoffmann.

Acétanilide –

Amide acétique de l'aniline – Antifébrine.

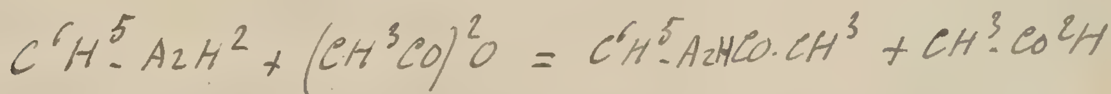


$C^6H^5 - AzH - CO - CH^3$

L'acétanilide a été obtenue, en 1852, par Gehrardt (1) en faisant agir le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique sur l'aniline; la réaction est très vive et s'exprime par les équations suivantes:



$$2\ C^6H^5 - AzH^2 + CH^3 - COCl = C^6H^5AzHCO - CH^3 + C^6H^5 - AzH^3Cl$$



$$C^6H^5 - AzH^2 + (CH^3CO)^2O = C^6H^5 - AzHCO - CH^3 + CH^3 - CO^2H$$

Par refroidissement le mélange se prend en une masse cristalline qu'on purifie par une ou deux cristallisations dans l'eau bouillante.

Greville Williams (2) donna en 1864 un procédé qui dispense de l'emploi coûteux de l'anhydride ou du chlorure acétique. On fait bouillir ~~4~~ molécules égales d'aniline et d'acide acétique cristallisable pendant une heure; en soumettant à la distillation le produit de la réaction, on obtient en acétanilide sublimée le poids de l'acide acétique employé.



$$C^6H^5 - AzH^2 + CH^3CO^2H = C^6H^5 - AzH - CO - CH^3 + H^2O$$

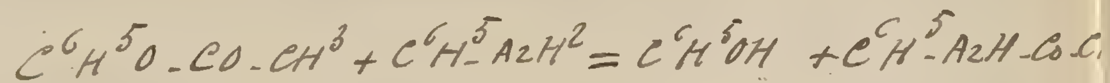
L'année suivante, Ch. Lauth (3) proposa de chauffer pendant quelques heures molécules égales d'acétate de phényle et d'aniline au réfrigérant à reflux et ~~de~~ purifi~~er~~ le produit par distillation

(1) Ann. de Ch. et Phys. (3) 37 p. 328

(2) Journ. of. Chem. Soc. 2. p. 106

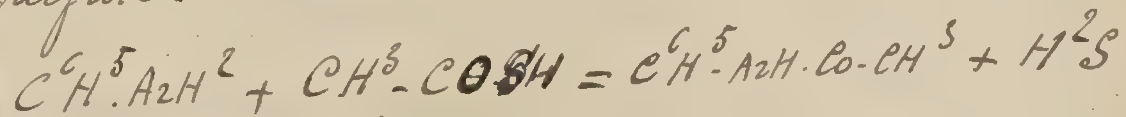
(3) Soc. Chim. 3 p. 164

ou par un lavage alcalin et cristallisation. C'est là un procédé général de préparation des amides : action d'un éther organique sur une amine.



$$C^6H^5O-CO-CH^3 + C^6H^5-AzH^2 = C^6H^5OH + C^6H^5-AzH-CO-C$$

Ulrich (1) l'obtint aussi par l'action de l'acide thiacetique sur l'aniline : l'équation est la même que dans le procédé de Greville Williams, mais au lieu d'eau il s'élimine de l'hydrogène sulfuré.



$$C^6H^5.AzH^2 + CH^3-COSH = C^6H^5-AzH.CO-CH^3 + H^2S$$

Aujourd'hui le procédé suivi est celui de Greville Williams. On chauffe à reflux les deux corps et on purifie non par distillation, mais par cristallisation dans l'eau bouillante.

Cette dernière préparation a été l'objet d'un travail très étendu de Mentschutkine (2) qui en a montré l'entière analogie avec l'éthérification au moyen des alcools et des acides. ici l'alcool est remplacé par une amine.

Comme pour les éthers, il y a une limite qui varie peu avec la température, mais la vitesse avec laquelle on arrive à cette limite croît très rapidement avec l'élévation de température. Ainsi à 155° la vitesse d'éthérification a été trouvée 3 fois plus forte qu'à 120°, 12 fois plus

(1) Ann. de Ch. et Phys. (3) 56. p. 238
(2) Journ. für Prat. Chemie (2) 26 p 208

qu'à 100° et près de 9000 fois plus qu'à la température ordinaire.

Comme pour les éthers, un excès des corps recule cette limite. Ainsi à 155°, à molécules égales elle est de 80% d'acétanilide produite

Avec 2 mol d'aniline elle devient 91.65 %

4 —	— — —	96.17
8 —	— — —	97.22

Un excès d'acide acétique produit un effet encore plus rapide.

Avec 1 mol. d'aniline et 1 mol d'acide acétique la limite est de 80%

"	"	2 "	—	96.8
—	—	4	—	99.8

On voit que dans ce dernier cas la transformation est totale.

Ce sont là des faits importants à connaître pour la fabrication

Propriétés — L'acétanilide est un corps blanc cristallisé en lamelles rhomboïdales magnifiques, inodores de saveur amère et un peu piquante, fusibles à 114° en un liquide bouillant à 295°, sans décomposition

La densité est de 1.21

Elle se dissout dans 200 parties d'eau froide et dans 18 parties d'eau bouillante, dans 1 partie d'alcool à 95° bouillant et dans 3.5 — — — froid

Elle se dissout facilement dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine les essences.

Le soluté aqueux doit être neutre au tournesol. (absence d'acide acétique libre)

Elle est volatile sans résidu (absence de matières minérales) et doit se dissoudre dans l'acide sulfurique concentré sans coloration. (absence de matières organiques étrangères)

Sa solution aqueuse donne avec le brome un précipité cristallin, et ne doit pas se colorer avec le perchlorure de fer.

Les acides minéraux concentrés la saponifient à chaud en régénérant un sel d'aniline et l'acide acétique. C'est là un moyen simple de reconnaître l'acétanilide ; quelques centigrammes de cette substance chauffés avec de l'acide chlorhydrique concentré donnent naissance à de l'acide acétique et à du chlorhydrate d'aniline :



$$C^6H^5-AzH-COCH^3 + HCl + H^2O = C^6H^5-AzH^2.HCl + CH^3-CO^2H$$

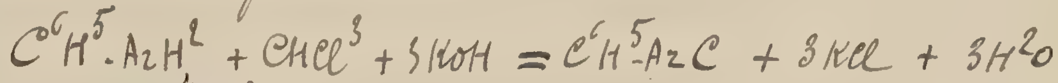
Après neutralisation, on ajoute quelques gouttes d'une solution récente d'hypochlorite, et on obtient une coloration violette, puis rouge passant au bleu, caractéristique de la présence de l'aniline.

Les alcalis concentrés produisent également la saponification et donnent de l'aniline libre :



$$C^6H^5.AzH-CO.CH^3 + KOH = C^6H^5-AzH^2 + CH^3-CO^2K$$

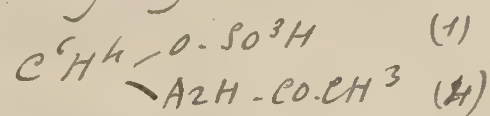
L'addition de quelques gouttes de chloroforme donnera naissance à la phénylcarbylamine reconnaissable à son odeur pénétrante :



$$C^6H^5.AzH^2 + CHCl^3 + 3KOH = C^6H^5-AzC + 3KCl + 3H^2O$$

Si l'~~aniline~~ acétanilide contenait de l'aniline libre, non acétylée, on pourrait précisément la reconnaître sans saponification préalable au moyen du chlorure de chaux ou de l'hypobromite de soude qui donnerait à froid une coloration rouge

L'acétanilide ingérée communique aux urines une action réductrice sur la liqueur de Fehling elle s'y retrouve transformée en acétyl-paramido-phénol-éther sulfurique.


$$C^6H^4 \begin{matrix} -O-SO^3H & (1) \\ -AzH-CO.CH^3 & (4) \end{matrix}$$

en acide paramido-phénol glycuronique et en dérivé acétylé de cet acide.

Ces diverses combinaisons bouillies avec l'acide chlorhydrique se dédoublent en amido-phénol qu'on peut rechercher par la réaction dite de l'indophénol.

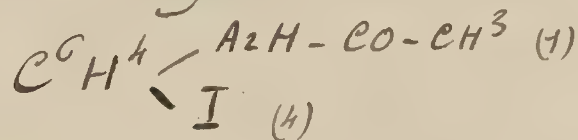
Il faut ici remarquer que l'on a un éther sulfurique et non un dérivé sulfoné. c'est un corps analogue aux éthers de Baumann (éthers phényl sulfuriques)

Pour faire la recherche dans l'urine, on en prend 10cc qu'on mêle avec 2 ou 3cc d'acide chlorhydrique ou sulfurique, on fait bouillir pendant quelques minutes et après refroidissement on ajoute ~~quelques~~ une goutte d'acide phénique et quelques gouttes d'hypochlorite de chaux; il se produit une coloration rouge qui passe au bleu magnifique par l'ammoniaque (1)

(1) Pharm. Era 1889. p. 104.

Iodacétanilide –

Paraiodacétanilide – Iodantifébrine –
Acétoparaiodaniline –



$C^6H^4 \langle {AzH-CO-CH^3 \ (1) \atop I \ (4)}$

Michael et Norton (1) ont obtenu ce corps par l'action du chlorure d'iode sur une solution acétique d'iodacétanilide. C'est dans le noyau aromatique, en para que se fait la substitution.



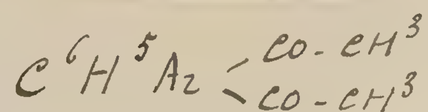
$$C^6H^5.AzH.COCH^3 + ICl = C^6H^4 \langle {AzHCOCH^3 \atop I} + HCl$$

Propriétés – Tables rhombiques incolores, fondant à 181.5 peu solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'alcool et l'acide acétique.

Ce corps lancé en thérapeutique sous le nom d'iodantifébrine ne possède pas les caractères des combinaisons iodées; l'iode y est fortement dissimulé. En même temps les propriétés normales de l'acétanilide, analgésiques et fébrifuges disparaissent de sorte que maintenant il n'est plus employé en raison de son inertie.

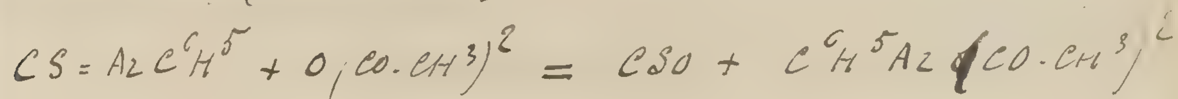
(1) Berichte 11 p. 108

Diacétanilide ~



$$C^6H^5Az \langle {}^{CO-CH^3}_{CO-CH^3}$$

La diacétanilide se forme lorsqu'on chauffe l'isosulfocyanate de phényle et l'anhydride acétique à 130°-140° (Hofmann).



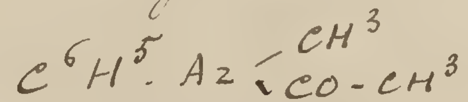
$$CS=AzC^6H^5 + O(CO.CH^3)^2 = CSO + C^6H^5Az(CO.CH^3)^2$$

Elle se présente en cristaux fusibles à 111°; non distillables sans décomposition. Quand on tente la distillation, on obtient de l'acétanilide. Elle se decompose très facilement par les alcalis.

Comme le précédent, c'est un corps qui n'a que de medioc͏res propriétés therapeutiques.

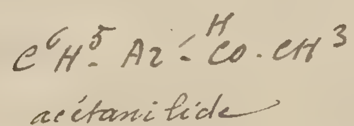
Méthylacétanilide.

Ortho mono méthylacétanilide (faux) Méthylacétaniline
Exalgine.

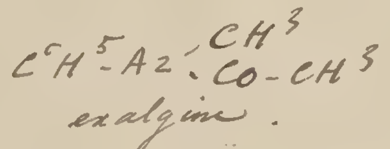


$C^6H^5 \cdot Az <^{CH^3}_{CO-CH^3}$

L'exalgine est le dérivé méthylé à l'azote de l'acetanilide

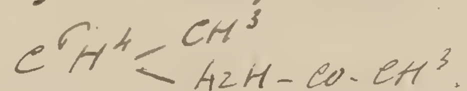


$C^6H^5 - Az <^{H}_{CO \cdot CH^3}$
acétanilide



$C^6H^5 - Az <^{CH^3}_{CO-CH^3}$
exalgine.

et non pas comme on l'a écrit et comme on l'écrit encore ~~quelquefois~~ un dérivé méthylé au noyau ce qui en ferait un acettoluide



$C^6H^4 <^{CH^3}_{AzH-CO-CH^3}$.

Dont il peut exister trois formes isomériques, ortho, meta, et para qui sont connues, mais ne sont pas employées en thérapeutique.

L'exalgine est donc l'amide acétique de la methylacetanilide.

Pour préparer la méthylacétanilide on peut recourir à une propriété du groupe $AzH-CO \cdot CH^3$ de pouvoir échanger l'atome d'hydrogène de AzH contre un atome de métal alcalin — propriété que nous retrouverons à propos des ~~a~~phénacétines substituées (1). Pour faire cette opération on ajoute à une solution xylénique d'acétanilide du sodium (1 at. de Sodium pour 1 molecule d'acétanilide). Il se dégage de l'hydrogène et la Sodacétanilide se précipite.

(1) Cette reaction est due à Bunge.



$$C^6H^5-AzH.COCH^3 + Na = C^6H^5Az-NaCOCH^3 + H$$

Seifert (1) a modifié cette préparation de la façon suivante : on dissout 1 atome de sodium dans l'alcool absolu, on distille la moitié de l'alcool ; on ajoute au liquide restant 1 molécule d'acétanilide et on chauffe à 150-160°.

La sodacétanilide traitée par l'iodure de méthyle fait la double décomposition.



$$C^6H^5.Az{<}^{Na}_{CO-CH^3} + ICH^3 = C^6H^5.Az{<}^{CH^3}_{CO-CH^3} + NaI$$

On sépare l'iodure de sodium formé, on chasse le ~~xylol~~, ~~et~~ on fait ou distiller ou cristalliser le produit.

Mais on peut aussi utiliser l'action du chlorure d'acétyle ou de l'acide acétique cristallisable sur la monométhylanilide. Les équations sont les mêmes que pour l'acétanilide.

Insistons seulement sur ce fait que la méthylacétanilide est un des termes de séparation des méthylanilines dans la fabrication industrielle. Dans cette fabrication, on utilise soit la remarquable réaction découverte par M. Berthelot ; action d'un alcool sur le chlorhydrate d'une amine :



$$C^6H^5.AzH^2,HCl + CH^3OH = C^6H^5.AzH-CH^3.HCl + H^2O$$

soit l'action d'un éther méthylique halogéné sur l'aniline.



$$C^6H^5.AzH^2 + CH^3Cl = C^6H^5AzH.CH^3.HCl$$

(Poirrier, Bardy, Girard)

ou bien encore on déméthyle la diméthylaniline

(1) Berichte 18. p 1358

par l'acide chlorhydrique gazeux (Ch. Lauth)

$$C^6H^5 \cdot Az(CH^3)^2 + HCl = C^6H^5AzHCH^3 + CH^3Cl$$

Toutes ces réactions donnent toujours des mélanges d'aniline et de ses dérivés mono et diméthylés. Comme ils bouillent tous dans l'intervalle de quelques degrés, Hoffmann a proposé d'éliminer l'aniline par l'acide sulfurique qui donne un sulfate d'aniline cristallisé, puis de séparer les deux autres dont les sulfates ne cristallisent pas, par l'anhydride acétique qui ne réagit pas sur la diméthylaniline.

La monométhylacetanilide bout à 245° et fond à 102, la diméthylaniline bout à 192 et fond à 0°,5, la séparation est donc possible et fournit précisément l'exalgine.

Propriétés

La méthylacetanilide forme des cristaux prismatiques, incolores, solubles dans 60 parties d'eau froide et dans environ 2 parties d'eau chaude, très solubles dans l'alcool

Sèche elle fond à 102°, mais sous l'eau son point de fusion s'abaisse à 90°.

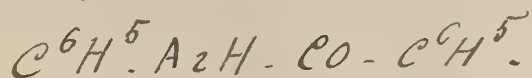
— Elle distille sans décomposition à 245°.

Comme l'acétanilide, les acides et les alcalis la dédoublent en acide et base.

Ici la base est la monométhylaniline et non l'aniline, aussi ne doit on pas avoir de coloration avec le chlorure de chaux, ni de carbylamine avec la potasse et le chloroforme.

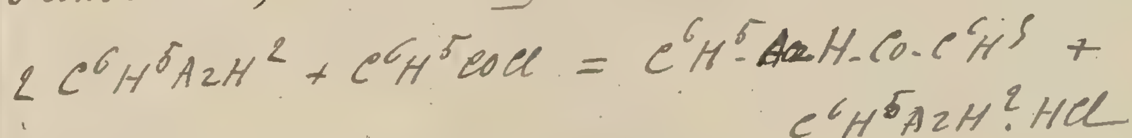
Benzanilide —

Amide benzoïque de l'aniline.



$C^6H^5.AzH-CO-C^6H^5.$

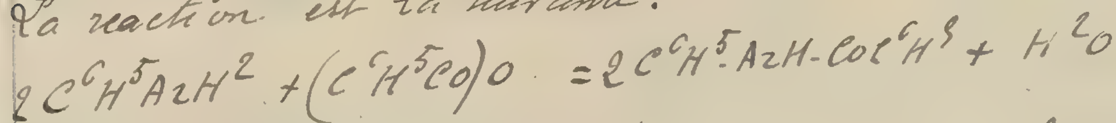
Ce corps est aussi très anciennement connu. Gehrardt le découvrit en 1845 en faisant réagir le chlorure de benzoïle sur l'aniline, procédé qu'on utilise encore pour sa préparation. (1) Cette réaction est très vive ; chaque goutte de chlorure produit un vif échauffement. Par refroidissement la masse se concrète elle contient de la benzanilide et du chlorhydrate d'aniline formés, suivant l'équation :



$$2\,C^6H^5AzH^2 + C^6H^5COCl = C^6H^5.AzH.CO.C^6H^5 + C^6H^5AzH^2.HCl$$

On lave ce mélange à l'eau bouillante pour dissoudre le chlorhydrate d'aniline et le résidu insoluble de benzanilide est purifié par cristallisation dans l'alcool.

On peut remplacer le chlorure de benzoïle par l'anhydride benzoïque (2). Cette préparation très facile s'exécute en chauffant ensemble les deux substances, l'aniline étant en léger excès. On enlève ensuite cet excès par de l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique et on purifie par cristallisation dans l'alcool. La réaction est la suivante :



$$2\,C^6H^5AzH^2 + (C^6H^5CO)O = 2\,C^6H^5.AzH-COC^6H^5 + H^2O$$

Hubner (3) opérait encore plus simplement : il conseillait de chauffer dans une cornue quantités équimoléculaires d'acide et de base en maintenant la chauffe tant qu'il passait de l'eau

(1) Jour. de Ph. et de Ch. (3) 9 p 412.
An. de Ch. et Phys. (3) 37 p. 327 et 53 p. 307

(2) même auteur

(3) Annalen t. 208 p. 291



$$C^6H^5 \cdot CO^2H + C^6H^5AzH^2 = C^6H^5CO\text{-}AzHC^6H^5 + H^2O$$

puis on distille, la benzanilide distille sans se décomposer ; on pulvérise le produit distillé on le lave avec l'acide chlorhydrique étendu et froid, puis à l'eau. On enlève ainsi successivement l'excès d'aniline puis le chlorhydrate d'aniline. On lave ensuite avec du carbonate de soude pour enlever l'acide benzoïque, puis à l'eau pour enlever le benzoate de soude et on fait enfin cristalliser dans l'alcool

La benzanilide peut encore se former dans de nombreuses circonstances :

Losen en obtint par distillation de l'acide dibenzhydroxamique (1)



$$(C^6H^5 \cdot CO)AzOH = C^6H^5 \cdot CO\text{-}AzH\text{-}C^6H^5 + CO^2 + H^2O$$

Beckmann (2) en isomérisant la diphényl-carboxime au moyen de l'acide sulfurique à 100°



$$(C^6H^5)^2 = C = AzOH \quad = C^6H^5 \cdot CO\text{-}AzH\text{-}C^6H^5$$

A part ces deux formations singulières, on voit que les préparations de la benzanilide sont semblables à celles de l'acétanilide.

Propriétés

La benzanilide est une substance incolore, inodore, cristallisant en lamelles brillantes

Elle fond à 158 d'après Francklant et Louis à 160-161 d'après Wallach et Hoffmann et 163° selon Hubner.

Elle distille sans décomposition

La potasse bouillante l'attaque et la saponifie, il y a formation d'aniline et de benzoate de potasse.

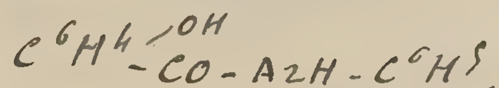


$$C^6H^5 \cdot CO\text{-}AzH\text{-}C^6H^5 + KOH = C^6H^5CO^2K + C^6H^5AzH^2$$

Cette réaction pourra servir à l'identifier par les réactions propres des constituants régénérés.

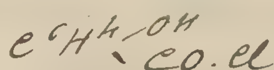
(1) Annalen. 175. p. 310
(2) Berichte. 20 p. 1508

Salicylanilide.



$$C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH\\-CO-AzH-C^6H^5\end{smallmatrix}.$$

Le procédé qui sert à préparer la salicylanilide diffère légèrement de ceux que nous avons vu employer pour les autres anilides. Il revient (Cependant) à faire reagir le chlorure de salicyle



$$C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH\\-CO.Cl\end{smallmatrix}$$

sur l'aniline.

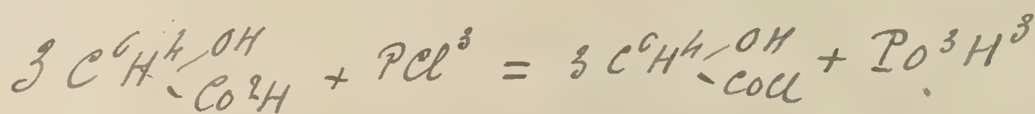
Mais on produit le chlorure au sein même de ~~liquide~~ la masse réagissante

On fait agir deux parties de chlorure de phosphore sur un melange d'acide salicylique (5 parties) et d'aniline (3 ou 4 parties)

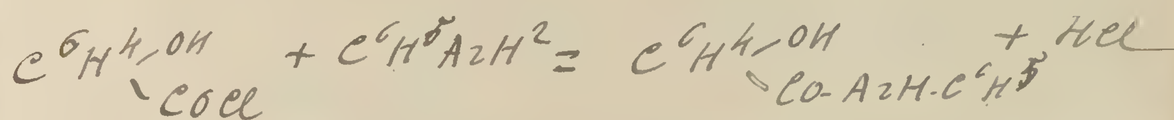
Le melange est chauffé de façon à atteindre finalement 180°.

Il se forme une masse résineuse jaune qui est lavée à l'eau chaude ou bouillante. Le résidu insoluble est dissous dans un peu de lessive de soude étendue, puis précipité par l'acide chlorhydrique. Le précipité est séparé, on le fait cristalliser dans l'alcool.

La réaction peut s'exprimer par les équations suivantes:



$$3\,C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH\\-CO^2H\end{smallmatrix} + PCl^3 = 3\,C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH\\-COCl\end{smallmatrix} + PO^3H^3.$$



$$C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH\\-COCl\end{smallmatrix} + C^6H^5AzH^2 = C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH\\-CO-AzH.C^6H^5\end{smallmatrix} + HCl$$

L'eau bouillante est destinée à enlever les sels chlorhydriques et phosphoriques d'aniline formés ainsi que l'excès d'acide salicylique.

Enfin la purification par l'emploi d'un alcali est fondée sur l'existence de la fonction phénolique; aussi la salicylanilide se combine-t-elle aux bases et donne-t-elle

une coloration violette avec le perchlorure de fer

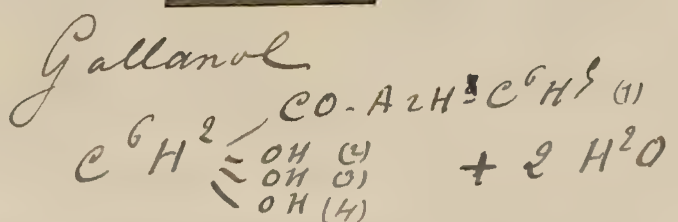
A froid les acides mêmes concentrés ne la décomposent pas. Par contre les alcalis bouillants peuvent produire une saponification d'ailleurs assez lente.

Elle cristallise en petits prismes dans l'alcool faible ou en lamelles dans l'eau bouillante.

Elle fond à 134-135 et se dissout facilement dans l'eau bouillante, l'alcool, l'ether, le chloroforme, la benzine, mais elle est insoluble dans l'eau froide.

Gallanilide —

Gallanol



$$C^6H^2 \begin{cases} CO\text{-}AzH^3C^6H^5 & (1) \\ OH & (3) \\ OH & (5) \\ OH & (4) \end{cases} + 2\,H^2O$$

Schiff (1) en faisant réagir l'aniline sur le tannin signala la formation d'un corps cristallisé, mais ne se prononça pas sur sa nature. Ce corps reçut des applications industrielles comme générateur d'une gallocyanine que M. Durand et Huguenin appelèrent „Bleu gallique „ ou indigo du tannin. Le corps lui-même reçut le nom de gallanol.

Il fut alors étudié par M. Cazeneuve (de Lyon) qui précisa sa nature et en fit l'objet d'applications thérapeutiques qui l'ont vulgarisé.

Le point le plus important qui résulte de ce travail c'est que l'anilide du tannin est l'anilide de l'acide gallique.

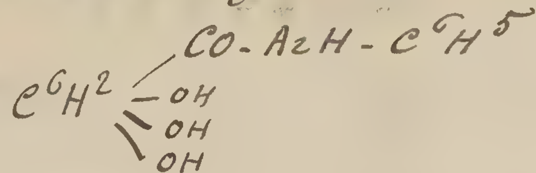
Préparation — On chauffe pendant 1 heure environ du tannin avec un excès d'aniline entre 150 et 180°. Il se fait une masse rougeatre avec dégagement d'acide carbonique et d'oxyde de carbone. On traite par l'eau chlorhydrique pour enlever l'excès d'aniline, il se précipite un corps blanc jaunâtre qu'on purifie par de nombreuses cristallisations dans l'alcool aqueux (2)

On obtient ainsi des cristaux brillants, tantôt lamellaires, tantôt en aiguilles $C^{13}H^{11}AzO^4 + 2H^2O$ perdant leur eau de cristallisation à 100° en devenant mats.

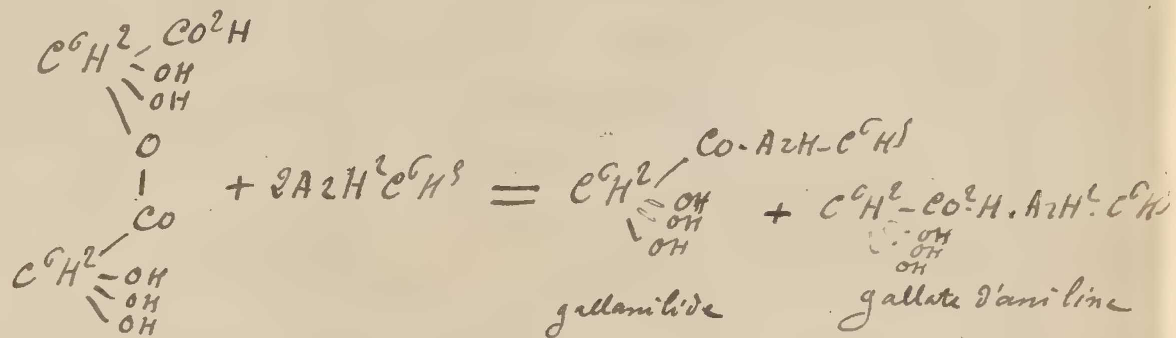
La formule $C^{13}H^{11}AzO^4$ représente —

(1) Berichte. 15. p. 2591
(2) Soc. Chim. 9. p. 847
(nlle série)

l'anilide de l'acide gallique



Si l'on tient compte de ce fait que le tannin est l'éther digallique on voit que cette préparation n'est qu'un cas particulier de la méthode générale de préparation des anilides : action des éthers sur les amines. On peut formuler ainsi les réactions qui lui donnent naissance.



et en effet le dégagement gazeux observé avait été précisément décrit par Cazeneuve dans la chauffe du gallate d'aniline à 105-110°. Il y a perte de CO^2 et formation de pyrogallol

Propriétés - La gallanilide fond vers 205° en se colorant à peine et sans se décomposer.

Elle est peu soluble dans l'eau froide : 2 p. 1000 à 15° mais très soluble dans l'eau bouillante. Elle se dissout bien dans l'alcool à 93° et assez bien dans l'éther à 65°; insoluble dans le chloroforme, la benzine et l'éther de pétrole.

Elle offre la réaction des phénols avec le perchlorure de fer, grâce à la coexistence des fonctions phénoliques.

Elle se dissout facilement dans les alcalis, mais cette solution fixe rapidement l'oxygène de l'air et donne un dépôt insoluble

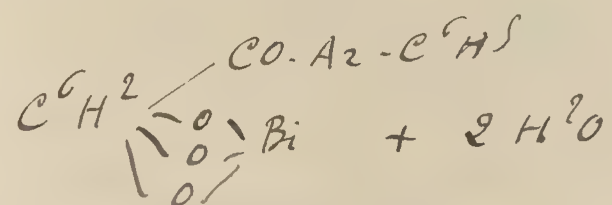
On peut la décomposer par l'acide chlorhydrique à 150°, on régénère ainsi l'aniline et l'acide gallique

Le point saillant de l'histoire de ce produit est la conservation de ses fonctions phénoliques, aussi donne-t-il des ethers. (derivé triacetylé, tribenzoylé) et des sels.

M. Cazeneuve a surtout etudié les sels de zinc, de plomb et de bismuth. Nous ne nous arrêterons que sur ce dernier qui rappelle le dermatol.

Gallanilide bismuthique.

Pour préparer ce corps, M. Cazeneuve dissout 75 gr. de sous nitrate de bismuth dans 30 gr. d'acide acétique et 250cc d'eau. Il ajoute à la solution 5 gr de gallanilide dissoute dans 200cc d'eau bouillante. Il se forme un précipité jaune absolument comparable comme aspect au sous gallate de bismuth ou dermatol. Ce corps possède la constitution suivante.



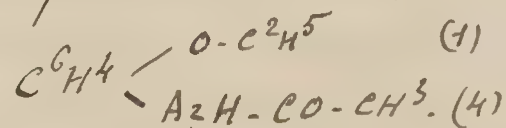
$$C^6H^2 \left\langle \begin{matrix} CO.Az-C^6H^5 \\ O \\ O \\ O \end{matrix} \right\rangle Bi + 2H^2O$$

analogue à celle que Causse a donnée pour le dermatol

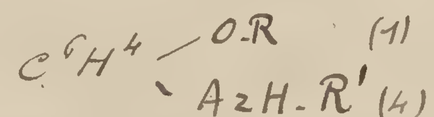
Le gallanol est employé non pas à l'interieur comme succédané de l'acétanilide mais à l'exterieur comme succédané de l'acide gallique ou de l'acide pyrogallique sur lesquels il a l'avantage de ne pas noircir à l'air, au contact des matières organiques.

γ. Dérivés du paramidophénol

Le type de cette famille est la phénacétine qui a pour formule développée.



C'est un dérivé acétylé d'un éther du paramidophénol. Le type général des phénacétines ainsi appelées du nom de la plus employée d'entre elles est donc :

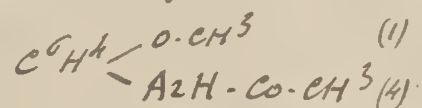


où R est un résidu alcoolique et R' un radical acide.

En variant R et R' on aura ces divers corps. Il n'est même pas jusqu'au phénol fondamental qui ne puisse être remplacé.

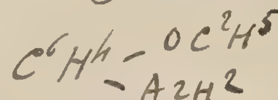
Voici les phénacétines que l'on a introduites dans l'usage médical.

α Le phénol peut être éthérifié par l'alcool méthylique et l'amidogène acétylé



C'est la méthacétine

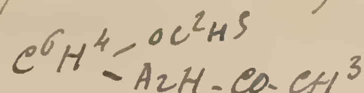
β Le phénol peut être éthérifié par l'alcool éthylique ; ce sont les phénacétines les plus nombreuses ; elles dérivent donc du paramidophénéthol (1)



Suivant la nature du résidu acide substitué dans l'amidogène on aura :

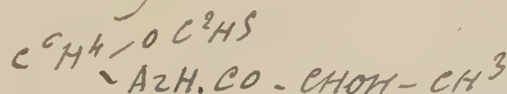
(1) On doit écrire phénéthol et non phénétol comme on l'écrit souvent maintenant, oubliant que ce mot veut dire éther éthylique du phénol phén-éth-ol. Phén-et-ol n'a aucun sens chimique.

I l'acétparamidophénéthol ou Phénacétine.



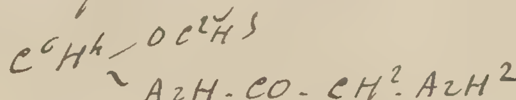
si c'est l'acide acétique.

II le lactylparamidophénéthol ou Phénolactine.



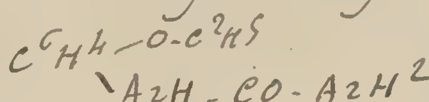
si c'est l'acide lactique

III L'amido-acétparamidophénéthol ou Phénocolle



si c'est l'acide amidoacétique ou glycocolle.

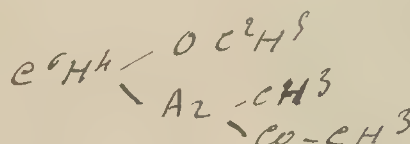
IV Le carbamido-paramidophénéthol ou Dulcine



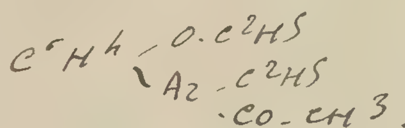
si c'est l'acide carbamique

Enfin la phénacétine elle même par substitution du dernier hydrogène du groupe AzH peut donner des dérivés alcoylés. On connait :

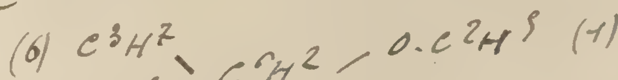
la méthylphénacétine



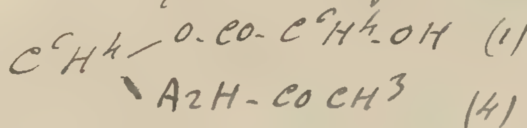
et l'éthylphénacétine



On emploie aussi la thymacétine ou le phénol est remplacé par le thymol




Enfin, au lieu d'un éther mixte du phénol on peut employer un éther sel à acide organique ; c'est le cas du salophène qui est le dérivé acétylé du paramidosalol :



Ici le groupe C^2H^5 est remplacé par un résidu d'acide salicylique.

Synonymie des phénacetines —

De nombreux synonymes des mots précédents existent; voici à peu près les lois qui les régissent:

Au lieu de dire paramidophénéthol on dit souvent paraphénéthydine (1) ce qui rappelle une amine du paraphénéthol; alors l'acétparamidophénéthol devient:

acétparaphénéthydine

et en renversant

paracétphénéthydine; puis

phénacétidine, phénacétine.

Pour indiquer un autre acide que l'acide acétique on remplace acét par le radical du nom de l'acide:

phéno-lact-ine et en renversant

lactophénine

De même pour le phénocolle on entend la phénacétine dont le radical acide est le glycocolle.

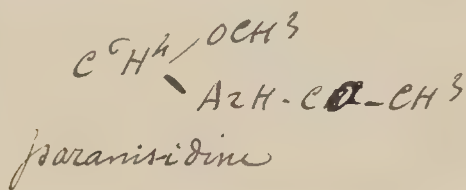
Les dérivés du méthyl-éther du phénol prennent souvent les syllabes intercalaires

"anisi"

rappelant "anisol, nom donné à cet éther méthylique du phénol.

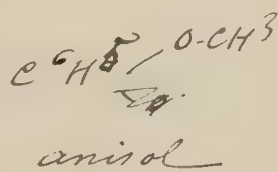
— Ainsi, on dit,

acétparanisidine pour désigner la methacétine:



$C^6H^4 \begin{smallmatrix} / OCH^3 \\ \backslash AzH\text{-}CO\text{-}CH^3 \end{smallmatrix}$

paranisidine



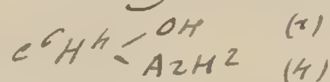
$C^6H^5 \text{-} O\text{-}CH^3$

anisol

Il y a là toute une dérivation qui sans être plus approfondie, mérite d'être signalée.

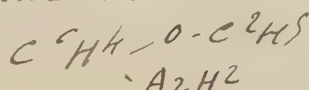
(1) même observation pour le th.

Cette vue d'ensemble sur les phénacétines, montre que sauf la thymacétine toutes les autres dérivent du paramidophénol



$$C^6H^4 \begin{matrix} -OH & (1) \\ -AzH^2 & (4) \end{matrix}$$

et ces dernières à leur tour ~~dérivant du~~ (sauf le salophène et la méthacétine) dérivent du paramidophénéthol



$$C^6H^4 \begin{matrix} -O-C^2H^5 \\ -AzH^2 \end{matrix}$$

Aussi, devons nous entrer dans quelques détails sur la préparation de l'amidophénol et de son ether ethylique qui sont le pivot des phénacétines.

Préparation du Paramido-phénol.

Le point de départ est le phénol ordinaire que l'on nitre, non plus comme les carbures benzéniques, avec de l'acide fumant, mais avec de l'acide nitrique dilué et à la plus basse température possible, condition où le composé para prédomine d'après Goldstein; mais on obtient toujours en même temps le dérivé ortho.

Pour les séparer on emploie un courant de vapeur d'eau qui n'entraîne pas le para.

Le paranitrophénol est l'ancien orthonitrophénol de Fritzche (1), appelé aussi isonitrophénol.

On peut aussi d'après Wagner (2) l'obtenir par la soude concentrée bouillante et la parabromonitro & ou la paradinitrobenzine; dans ces conditions, on sait que le noyau benzénique deux fois substitué se laisse attaquer en donnant un phénol monosubstitué.

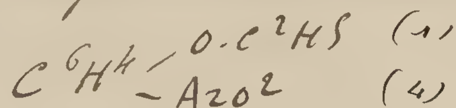
Le paranitrophénol fond à 114°.

(1) Ann. de Ch. et Phys. (3) 55 p 485

(2) Berichte. p 77. 1874

Ethers du paranitrophénol.

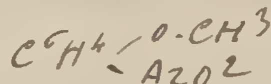
Par ébullition de la solution alcoolique du paranitrophénol avec la potasse et l'iodure d'éthyle on obtient le p. nitrophénéthol



$C^6H^4 \begin{matrix} -O.C^2H^5 & (1) \\ -AzO^2 & (4) \end{matrix}$

Ce corps se présente en prismes fusibles à 58° et bout à 283°.

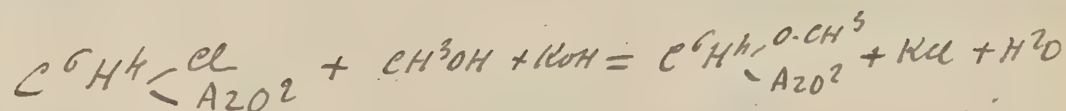
On peut de même obtenir le p. nitroanisol



$C^6H^4 \begin{matrix} -O.CH^3 \\ -AzO^2 \end{matrix}$

mais ce corps anciennement connu se prépare aussi facilement en nitrant l'anisol (Cahours.)

Enfin l'un et l'autre peuvent s'obtenir en attaquant un paranitrodérivé de la benzine par la potasse en solution dans l'alcool éthérifiant:



$$C^6H^4 \begin{matrix} -Cl \\ -AzO^2 \end{matrix} + CH^3OH + KOH = C^6H^4 \begin{matrix} -O.CH^3 \\ -AzO^2 \end{matrix} + KCl + H^2O$$

Willgerodt (1) (2)

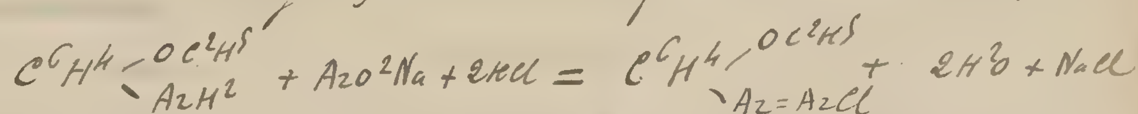
Les éthers précédents réduits par l'étain et l'acide chlorhydrique, de préférence aux sulfures, donnent respectivement le paramidophénéthol et le paramidoanisol. Après réduction on alcalinise, on traite par l'éther qui enlève l'amine et qui l'abandonne par évaporation.

Ce procédé, dans le cas du nitrophénéthol ne donne pas la quantité correspondante d'~~au~~ paraphénéthydine. Le procédé suivant permet de doubler la quantité d'amine obtenue par des moyens sûrs et donnant de bons rendements.

Ce procédé est dû à Riedel

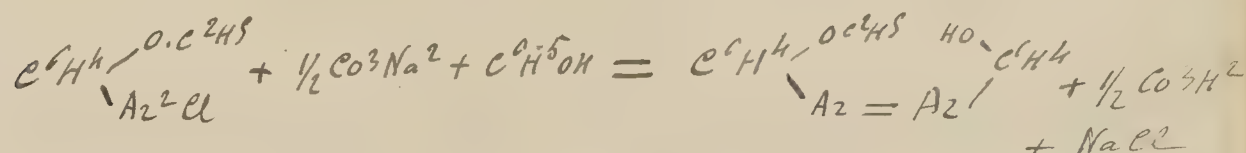
(1) Berichte 1881. p. ~~??~~ 2632
(2) Jour. für Prak. Ch. (2) 21 p. 331

On traite la paraphénéthydine par le nitrite de soude et l'acide chlorhydrique ; il se forme le diazoïque



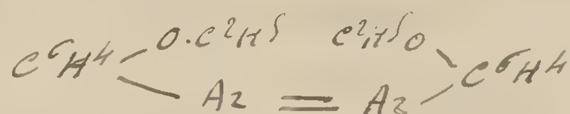
$$C^6H^4\begin{matrix}OC^2H^5\\AzH^2\end{matrix} + AzO^2Na + 2HCl = C^6H^4\begin{matrix}OC^2H^5\\Az=AzCl\end{matrix} + 2H^2O + NaCl$$

Le diazoïque traité par le ~~nitrite~~ phénol et le carbonate de soude fixe le phénol en para et donne :



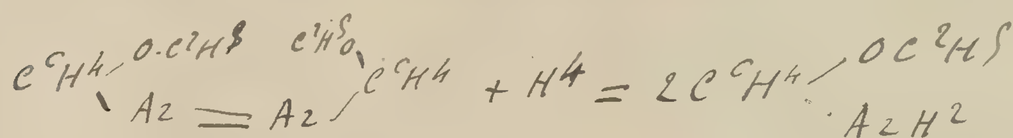
$$C^6H^4\begin{matrix}O.C^2H^5\\Az^2Cl\end{matrix} + \tfrac{1}{2}CO^3Na^2 + C^6H^5OH = C^6H^4\begin{matrix}OC^2H^5\\Az=Az\end{matrix}\begin{matrix}HO\\ \end{matrix}C^6H^4 + \tfrac{1}{2}CO^3H^2 + NaCl$$

L'éthyldioxyazobenzine formé se précipite sous forme de cristaux bruns fusibles à 104°. Desséché et traité par le bromure d'éthyle en autoclave à 150° pendant 10 h. en présence de soude caustique il donne l'éther correspondant



$$C^6H^4\begin{matrix}O.C^2H^5\\Az\end{matrix}=\begin{matrix}C^2H^5O\\Az\end{matrix}C^6H^4$$

qui, hydrogéné à fond par l'acide chlorhydrique et l'étain se dédouble en 2 molécules d'amine



$$C^6H^4\begin{matrix}O.C^2H^5\\Az\end{matrix}=\begin{matrix}C^2H^5O\\Az\end{matrix}C^6H^4 + H^4 = 2C^6H^4\begin{matrix}OC^2H^5\\AzH^2\end{matrix}$$

Il n'y a plus qu'à alcaliniser et entrainer la para phénéthydine par un courant de vapeur d'eau.

Tels sont les procédés d'obtention de la paranisidine et de la paraphénéthydine.

Il ne reste plus qu'à les acétyler soit par le chlorure ou l'anhydride acétique, soit plus simplement par l'acide acétique cristallisable pour obtenir les acét-dérivés correspondants.

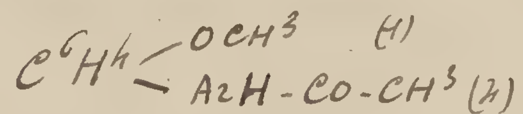
Il suffit de chauffer au réfrigérant ascendant : il y a départ d'une molécule d'eau.



$$C^6H^4\begin{matrix}OCH^3\\AzH^2\end{matrix} + CH^3CO^2H = C^6H^4\begin{matrix}OCH^3\\AzH-CO-CH^3\end{matrix} + H^2O$$

Méthacétine.

Amide acétique de la paranisidine.
Acétanisidine – Acétparanisidine – Acétparamidoanisol
Paracétamidoanisol –



$$C^6H^4 \begin{matrix} -OCH^3 \ (1) \\ -AzH-CO-CH^3 \ (4) \end{matrix}$$

Nous venons de voir sa préparation.

C'est une poudre cristalline, sans odeur, d'une saveur salée et amère, soluble dans l'eau et l'alcool. Elle fond à 127°.

Elle donne avec l'acide azotique concentré, une coloration jaune rougeâtre et il se fait un produit nitré jaune également.

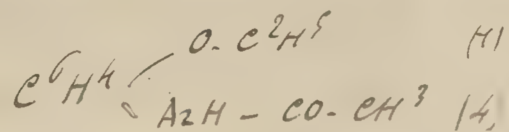
On doit la distinguer de la phénacétine surtout par son point de fusion et par sa solubilité dans l'eau.

Ingérée, elle donne vraisemblablement naissance à des produits analogues à ceux que produit l'ingestion de la phénacétine.

L'urine des malades qui ont pris de la méthacétine réduit la liqueur de Fehling.

Phénacétine

Acetamidophénéthol – Paracetamidophenethol – Paracetphenethydine – Acetparaphenethydine – Phénédine –



$$C^6H^4 \begin{cases} O-C^2H^5 & (1) \\ AzH-CO-CH^3 & (4) \end{cases}$$

La phénacétine lors de son introduction en médecine, s'est presentée sous deux formes, celle des usines allemandes de Bayer et celle de Poirrier, et possédant des caractères un peu differents, suivant son origine. (1)

Aujourd'hui les caractères de la phénacétine doivent être les suivants, d'après le Codex:

C'est une substance cristallisée en lamelles brillantes et incolores, inodore, faiblement amère, fondant à 135° en un liquide incolore qui cristallise par le refroidissement, mais peut se sublimer si on chauffe plus fortement.

Elle se dissout dans 1500 parties d'eau froide et 80 d'eau bouillante, dans 18 parties d'alcool à 95° froid et dans 2 p. du même alcool bouillant.

Ces solutés sont neutres au tournesol.

Elle se dissout sans coloration dans l'acide sulfurique concentré; elle se colore en jaune citron par l'acide azotique.

L'essai suivant est également indiqué par le Codex:

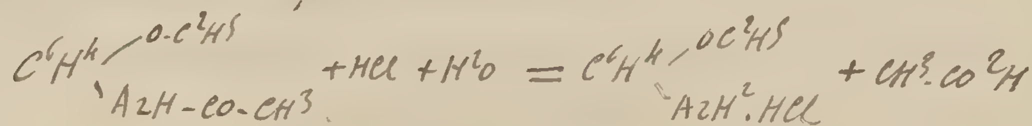
Elle ne doit laisser aucun résidu par la calcination (matières minérales)

Un soluté saturé à froid ne se trouble pas par addition d'eau de brome (acétanilide), ne donne pas de coloration par le perchlorure de fer (corps phénoliques) et ne réagit pas sur le chromate de potasse

(1) N.R. 4 p. 436

En faisant bouillir 0.gr10 de phénacétine avec 1cc d'acide chlorhydrique concentré pendant une minute, ajoutant 10cc d'eau et filtrant après refroidissement on obtient une liqueur qui se colore fortement en violet passant au rouge vineux par l'addition de quelques gouttes d'un soluté de bichromate de potasse à 1%.

Dans cette dernière réaction l'action de l'acide chlorhydrique hydrate le produit, et le transforme en chlorhydrate de phénéthydine et acide acétique.



$$C^6H^4 \begin{matrix} \diagup O.C^2H^5 \\ \diagdown AzH-CO-CH^3 \end{matrix} + HCl + H^2O = C^6H^4 \begin{matrix} \diagup OC^2H^5 \\ \diagdown AzH^2.HCl \end{matrix} + CH^3.CO^2H$$

et c'est sur la phénéthydine formée que réagit le bichromate. C'est pourquoi l'essai au chromate indiqué sur la phénacétine en solution aqueuse doit être négatif, sinon cela indiquerait la présence de phénéthydine libre.

On peut encore caractériser la phénéthydine libre de la façon suivante:

On fait fondre au bain-marie à une douce chaleur 2.gr50 de chloral hydraté; après fusion on ajoute en agitant 0.gr50 de Phénacétine suspecte. Si le produit est pur le mélange reste limpide et incolore pendant un instant, s'il contient de la phénéthydine, on obtient aussitôt une coloration violette.

Reuter.

Nous avons vu que l'acetanilide s'hydrate aussi par l'acide chlorhydrique bouillant. Cette propriété a été mise à profit par Schræder(1)

(1) Chem. Zeitung 1889 p. 106

pour déceler l'acétanilide ajoutée ou substituée à la phénacétine ; cette fraude étant assez fréquente en raison du prix peu élevé de l'acétanilide. Voici son procédé :

On chauffe à l'ébullition 0gr,50 de phénacétine suspecte avec 5 à 8 gr d'eau acidulée ; on laisse refroidir, on filtre et ayant ajouté au filtrat de la potasse caustique et de l'acide azotique dilué on fait bouillir de nouveau. On ajoute alors quelques gouttes de réactif de Plugge (qui n'est autre chose que celui de Millon : azotate mercureux) et on continue l'ébullition. S'il y a de l'antifébrine le liquide se colore en rouge. D'après l'auteur on peut déceler la présence de 2 pour 100 d'antifébrine.

Outre les propriétés et réactions données par le Codex on peut encore signaler les suivantes :

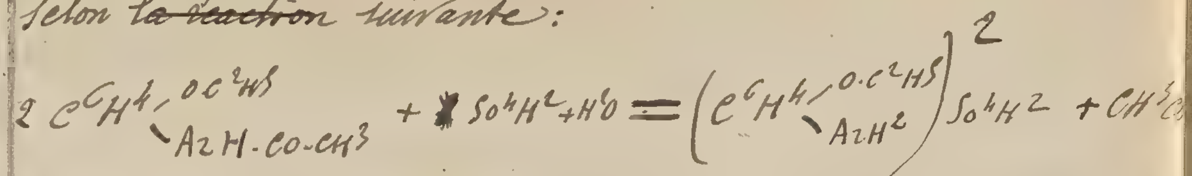
La phénacétine se dissout légèrement dans la glycérine, elle se dissout facilement dans l'acide acétique et l'acide lactique ;

L'eau de chlore ~~et~~ le chlorure de chaux dissous la colorent en rouge violet qui passe au rouge rubis, c'est à peu près la même coloration que l'on obtient par l'acide chlorhydrique et le bichromate de potasse (essai du Codex)

Une autre réaction précieuse pour la recherche de la phénacétine dans les liquides de l'organisme est fondée sur les observations suivantes :

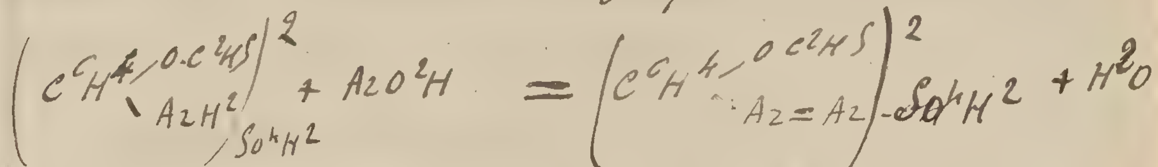
Si on porte la phénacétine durant plusieurs heures à l'ébullition avec un excès d'acide sulfurique à 30° Baumé, il y a saponification de l'amide

selon ~~la réaction~~ l'équation suivante :



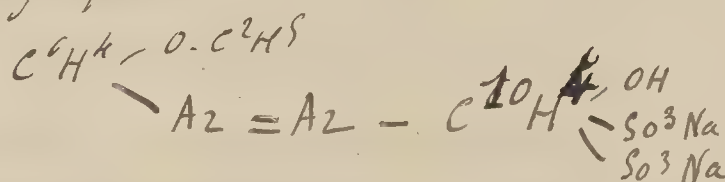
$$2\,C^6H^4\begin{smallmatrix}/O.C^2H^5\\ \backslash AzH.CO.CH^3\end{smallmatrix} + SO^4H^2 + H^2O = \left(C^6H^4\begin{smallmatrix}/O.C^2H^5\\ \backslash AzH^2\end{smallmatrix}\right)^2 SO^4H^2 + CH^3\ldots$$

Il y a un excès d'acide sulfurique de sorte que si on ajoute au sulfate formé du nitrite de soude on obtient un diazoïque du Phénithol



$$\left(C^6H^4\begin{smallmatrix}/O.C^2H^5\\ \backslash AzH^2\end{smallmatrix}\right)^2_{/SO^4H^2} + AzO^2H = \left(C^6H^4\begin{smallmatrix}/O.C^2H^5\\ \backslash Az=Az\end{smallmatrix}\right)^2 - SO^4H^2 + H^2O$$

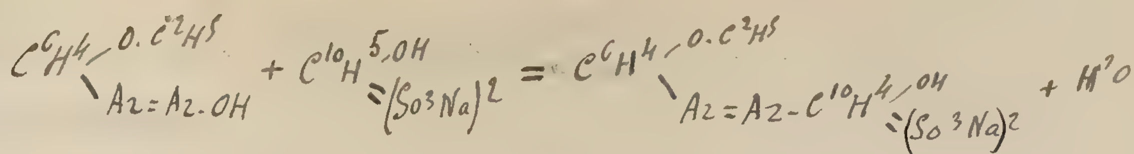
Ce sel diazoïque versé dans une solution alcaline de bisulfonaphtol donne une belle coloration rouge produite par une matière colorante oxyazoïque.



$$C^6H^4\begin{smallmatrix}/O.C^2H^5\\ \backslash Az=Az-C^{10}H^4\begin{smallmatrix}/OH\\ -SO^3Na\\ \backslash SO^3Na\end{smallmatrix}\end{smallmatrix}$$

Cette réaction est extrêmement sensible, autant que celle des persels de fer traités par les sulfocyanures. La matière colorante peut même être précipitée si l'on ajoute à la solution une grande quantité de sel marin et on peut ou la précipiter sur des fibres qui la fixeront ou la recueillir sur un filtre

Pour rechercher la phénacétine dans une urine on évapore celle-ci à sec et on reprend par l'alcool. La solution alcoolique filtrée, puis évaporée est traitée par l'acide sulfurique à 30° et on porte à l'ébullition. On traite ensuite la solution sulfurique froide par le nitrite de soude à froid (temper. de 5 à 6°) pendant 5 minutes. Puis on verse cette solution dans le bisulfonaphtalate de soude ammoniacal. La matière colorante se produit d'après l'équation suivante :



$$C^6H^4\begin{matrix}-O.C^2H^5\\ \diagdown Az=Az.OH\end{matrix} + C^{10}H^5\begin{matrix}.OH\\ =(SO^3Na)^2\end{matrix} = C^6H^4\begin{matrix}-O.C^2H^5\\ \diagdown Az=Az-C^{10}H^4\begin{matrix}.OH\\ =(SO^3Na)^2\end{matrix}\end{matrix} + H^2O$$

Dans cette équation on n'a fait intervenir ni l'acide ni l'alcali. Il est un point très important à réaliser; il faut que la liqueur contenant le diazoïque soit acide et que celle du bisulfonaphtolate de soude soit alcaline, mais qu'après la réaction le mélange reste alcalin.

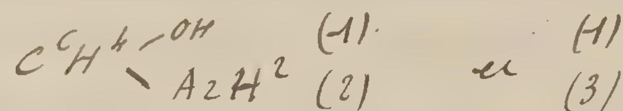
Cette réaction peut servir de procédé de dosage. On opère par comparaison en fixant la matière colorante sur un poids déterminé de flanelle blanchie en milieu acide — et en opérant avec des solutions titrées de phénacétine formant une gamme.

On peut faire des évaluations à 1 cgr près par litre.

Les urines des personnes soumises au traitement de la phénacétine, réduisent la liqueur de Fehling et se colorent en rouge brun par le perchlorure de fer; la phénacétine s'y retrouve soit en nature, soit transformée en amidophénol ou seulement en amidophénéthol

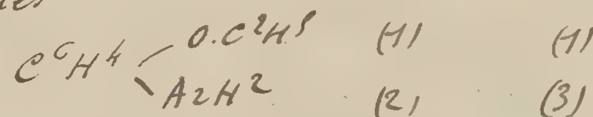
Isomères de la Phénacetine

Le paraamidophénol possède deux isomères l'orthoamidophénol et le métaamidophénol



$$C^6H^4 \begin{cases} OH & (1) \\ AzH^2 & (2) \end{cases} \quad \text{et} \quad \begin{matrix} (1) \\ (3) \end{matrix}$$

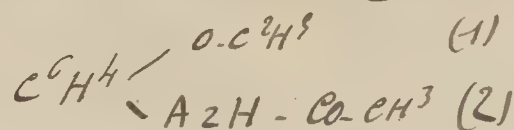
A ces corps correspondent des amidophénéthols isomériques



$$C^6H^4 \begin{cases} O.C^2H^5 & (1) \\ AzH^2 & (2) \end{cases} \quad \begin{matrix} (1) \\ (3) \end{matrix}$$

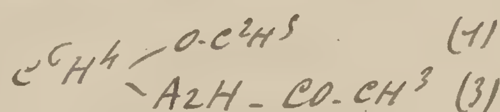
qui acétylés donnent des isomères de la phénacétine.

l'orthophénacétine ou orthoacétphénéthydine,



$$C^6H^4 \begin{cases} O.C^2H^5 & (1) \\ AzH-CO-CH^3 & (2) \end{cases}$$

la métaphénacétine



$$C^6H^4 \begin{cases} O.C^2H^5 & (1) \\ AzH-CO-CH^3 & (3) \end{cases}$$

Ce dernier corps est extrement cher vu la difficulté de produire le métanitrophénol opération qu'on ne fait que par des moyens détournés et compliqués. On l'a cependant préparé à partir de ce corps, il se présente sous forme de paillettes blanches, insipides, inodores fusibles à 96°.

Sa valeur thérapeutique est très inférieure à celle de ses isomères, aussi n'est elle pas arrivée dans l'usage courant.

L'ortho-acet phénéthydine se prepare absolument comme la para, sauf qu'on part de l'orthonitrophénol. Nous avons vu que

la nitration du phénol produit surtout ce dernier et qu'il est entraînable à la vapeur d'eau. On éthérifie le nitrophénol, on le réduit puis on l'acétyle.

Elle se présente en paillettes blanches, brillantes, très légères insipides et inodores, fusibles à 79°

Comme la phénacétine ordinaire, elle est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante. Elle est très soluble dans le chloroforme, ~~et~~ soluble dans 3 parties d'alcool à 90° et ne se précipite de cette solution qu'au bout de quelques heures si on y ajoute de l'eau, tandis que la phénacétine se précipite instantanément dans ces conditions.

Elle ne se saponifie pas aussi facilement que la paraphénéthydine. C'est ainsi qu'il faut employer l'acide sulfurique à 53° (au lieu de 30) pour arriver à la dédoubler.

Si on fait avec l'orthophenethydine la reaction du diazoïque, on obtient une coloration rouge cerise et non jaune comme avec le dérivé para.

Ces proprietés permettent de séparer les deux isomères. On traite d'abord par l'acide à 30° B. qui saponifie la phénacétine, puis par l'acide à 53°. qui dédouble à son tour l'ortho phénéthydine.

Iodophénine

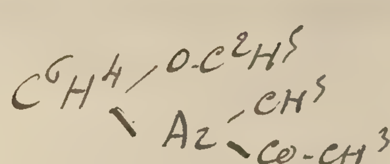
Ce corps s'obtient en traitant la phénacétine dissoute dans l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique étendu par une solution d'iode dans l'iodure de potassium.

A froid, on obtient un précipité brun foncé. Si les solutions sont chaudes, il se fait des cristaux foncés analogues à ceux du permanganate de potasse fusibles à 130°.

Une différence capitale existe entre ce corps et l'iodantifébrine. Nous avons vu que cette dernière contenait l'iode substitué dans le noyau et était incolore ; l'iodophénine contient l'iode sous forme additive due aux valences supplémentaires de l'azote comme dans la plupart des periodures. Aussi est-elle colorée et possède-t-elle une légère odeur d'iode, celui-ci n'étant que faiblement retenu, de sorte qu'elle possède des propriétés antiseptiques.

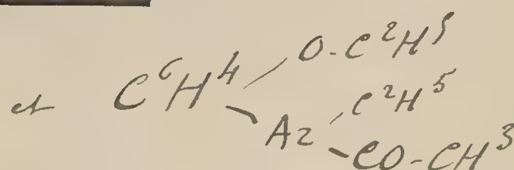
Elle est soluble dans l'acide acétique, l'acide chlorhydrique, l'alcool ; difficilement soluble dans la benzine et presque insoluble dans l'eau.

Méthyl= et Ethyl= phénacétine.



$C^6H^4\langle{}^{OC^2H^5}_{Az\langle{}^{CH^3}_{CO-CH^3}}$

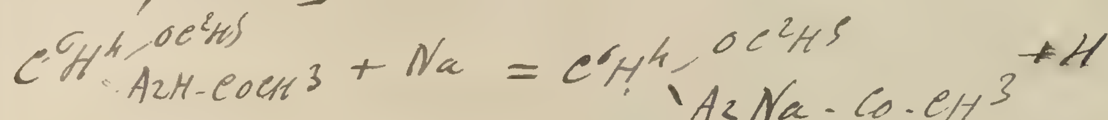
et



$C^6H^4\langle{}^{O-C^2H^5}_{Az\langle{}^{C^2H^5}_{CO-CH^3}}$

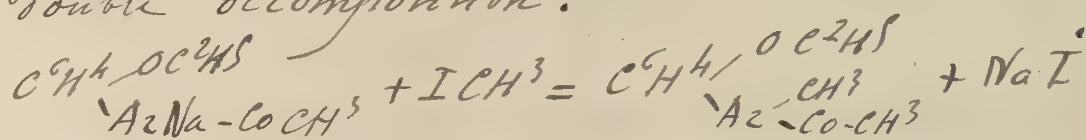
On prépare ces composés en faisant agir sur le dérivé sodé de la phénacétine les chlorures, bromures ou iodures d'éthyle ou de méthyle.

Le seul hydrogène restant du groupe amidogène a acquis dans la phénacétine la propriété d'être remplaçable par un atome de sodium. Pour préparer la phénacétine sodée on dissout la phénacétine dans le xylol et on ajoute peu à peu la quantité de sodium indiquée par l'équation :



$$C^6H^4\langle{}^{OC^2H^5}_{AzH-COCH^3} + Na = C^6H^4\langle{}^{OC^2H^5}_{AzNa-CO-CH^3} + H$$

La phénacétine sodée se précipite sous forme d'aiguilles blanches en même temps que l'hydrogène se dégage ; traitée par un éther halogéné méthylique ou éthylique elle fait la double décomposition :



$$C^6H^4\langle{}^{OC^2H^5}_{AzNa-COCH^3} + ICH^3 = C^6H^4\langle{}^{OC^2H^5}_{Az\langle{}^{CH^3}_{CO-CH^3}} + NaI$$

On filtre pour séparer le sel sodique formé, puis on distille dans un courant de vapeur d'eau pour chasser le xylol ; on sèche l'huile qui reste et on la distille dans le vide ou à la pression ordinaire.

La méthylphénacétine passe à 295-305 sous forme d'un liquide incolore qu'on coule sur des lames d'argent ; elle cristallise en abandonnant un produit huileux qui s'est formé en même temps qu'elle. On la purifie

par cristallisation dans l'alcool ou l'éther.

Cette méthylacétanilide forme des cristaux incolores, peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool et l'éther.

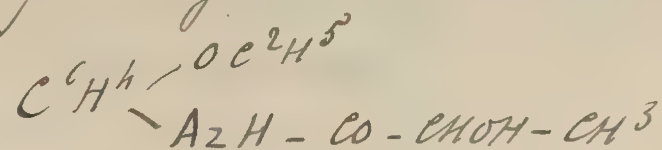
Elle fond à 40°

L'éthylphénacétine possède des propriétés analogues, elle ~~fond~~ distille un peu plus haut sans décomposition. (1)

(1) Brevet allemand n° 53.733
Ch. Centralb. p. 420 ; 1890.

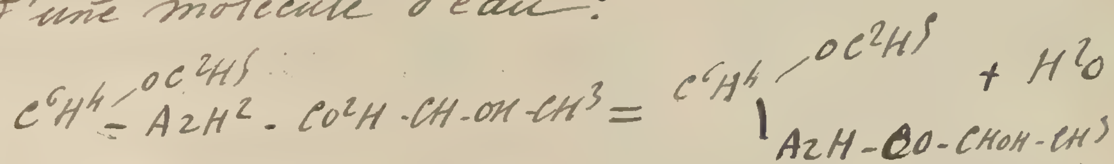
Lactophénine -

Amide lactique du paramidophénéthol.
Lactylparaphénéthydine - Phénolactine.



$$C^6H^4 \begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH - CO - CHOH - CH^3 \end{cases}$$

On obtient la lactophénine d'après Thoms (1) en chauffant la paraphénéthydine avec les anhydrides lactiques : lactide ou éther lactique entre 130° et 180°, ou en chauffant simplement à cette température le lactate de paraphénéthydine ; il y a départ d'une molécule d'eau :



$$C^6H^4 \begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH^2 . CO^2H . CH . OH . CH^3 \end{cases} = C^6H^4 \begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH - CO - CHOH - CH^3 \end{cases} + H^2O$$

Thoms a déterminé le poids moléculaire de la lactophénine par la cryoscopie, il correspond bien à la formule ci dessus.

Elle se présente sous forme de petits cristaux incolores, fusibles à 117°5. L'eau en dissout 1/500 à 15° et 1/55 à 100° ; l'alcool à 95° 1/8.5 à 15°.

L'éther et l'éther de petrole la dissolvent difficilement. Ses solutions, comme celles de la phénacétine sont neutres au tournesol.

Elle présente les réactions suivantes qui sont dues à sa facile décomposition en acide lactique et paraphénéthydine :

1°. En faisant bouillir 0.gr10 de lactophénine avec 1cc d'acide chlorhydrique, ajoutant 10cc d'eau, filtrant, on obtient par addition de quelques gouttes d'acide chromique à 3% une coloration rouge rubis. (Nous avons vu que la phénacétine (1) donne la même réaction)

(1) Apotheker Zeitung 1894 p. 465

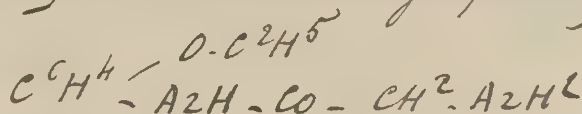
2° Si on triture 0gr,30 de lactophénine avec 2cc d'acide azotique, on obtient (immédiatement) une masse jaune ; après une heure de contact on étend d'eau, on lave le résidu sur un filtre et on le chauffe avec un peu de ~~lessive de~~ potasse alcoolique ; on voit alors le précipité devenir rouge foncé et si on laisse refroidir il se dépose des cristaux rouges fusibles à 110°, c'est la nitro-paraphénéthydine.

3° Si on dissout 0,gr10 de lactophénine dans 10cc d'eau chaude et si dans le liquide filtré on ajoute après refroidissement de l'eau de brome jusqu'à coloration jaune, il se produit un trouble que l'addition d'eau fait disparaître. (Cette réaction permet de constater l'absence de l'acétanilide qui dans ces conditions précipite abondamment.)

Comme la phénacétine, la lactophénine doit se dissoudre dans l'acide sulfurique sans coloration — Elle ne doit laisser aucun résidu à l'incinération.

Phénocolle.

Amidoacetparamidophénéthol – amidophénacétine
Amide glycolique de l'ether éthylique du paramidophénol.



$$C^6H^4 \begin{matrix} -O\text{-}C^2H^5 \\ -AzH\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}AzH^2 \end{matrix}$$

Pour le préparer on fait réagir sur la paraphénéthydine le chlorure de chloracétyl qui donne une phenacétine chlorée.



$$C^6H^4 \begin{matrix} -OC^2H^5 \\ -AzH^2 \end{matrix} + COCl\text{-}CH^2Cl = C^6H^4 \begin{matrix} -OC^2H^5 \\ -AzH\text{-}CO\text{-}CH^2Cl \end{matrix} + HCl$$

Cette chloracetphénéthydine traitée par l'ammoniaque donne le phénocolle :



$$C^6H^4 \begin{matrix} -OC^2H^5 \\ -AzH\text{-}CO\text{-}CH^2Cl \end{matrix} + 2AzH^3 = C^6H^4 \begin{matrix} -OC^2H^5 \\ -AzH\text{-}CO\text{-}CH^2AzH^2 \end{matrix} + AzH^4Cl$$

La propriété la plus remarquable du phénocolle, c'est qu'au lieu d'avoir des propriétés presque acides comme la phénacétine qui donne des sels avec les alcalis, il peut grâce à l'introduction du groupe amidogène donner des sels avec les acides. Ce sont surtout les sels de phénocolle que l'on emploie en médecine.

Chlorhydrate de phénocolle. Cristaux blancs, de saveur saline et légèrement amère, soluble dans 16 parties d'eau. D'après Schmidt il ne doit être ni alcalin, ni rougir avec le perchlorure de fer.

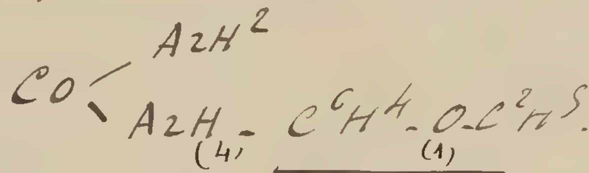
Acétate. Aiguilles légères et feutrées, de saveur plus douce que le précédent, solubles dans 3.5 parties d'eau.

Salicylate. Longues aiguilles de saveur sucrée agréable.

Carbonate. Corps cristallin, moins soluble que le chlorhydrate, soluble dans les acides organiques faibles.

Dulcine.

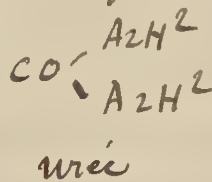
Paramidophénéthol carbamide — Monophénéthydineurée
Ethoxyphényl carbamide — Sucrol —



$$CO \begin{cases} AzH^2 \\ AzH_{(4)} - C^6H^4 - O - C^2H^5 \\ \qquad\qquad\quad (1) \end{cases}$$

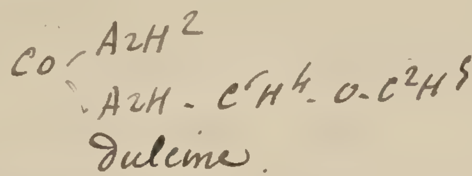
La dulcine est une amide de l'acide carbamique $CO \begin{cases} OH \\ AzH^2 \end{cases}$ où l'oxydrile est remplacé par le paramidophénéthol.

On peut encore la considérer comme une urée monosubstituée dans laquelle le radical ajouté est le phenethol.



$$CO \begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}$$

urée

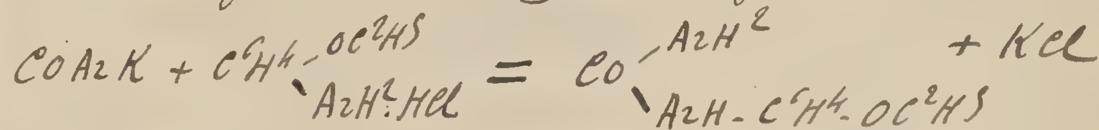


$$CO \begin{cases} AzH^2 \\ AzH - C^6H^4 - O - C^2H^5 \end{cases}$$

dulcine.

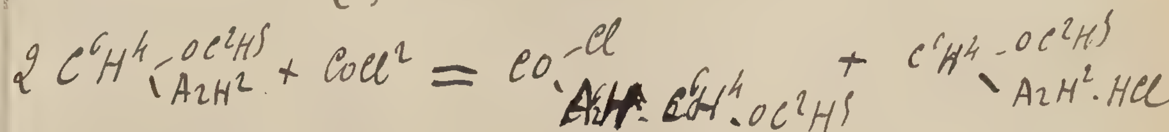
Cette considération explique les modes de production suivants :

1° On l'obtient en faisant la double décomposition entre le cyanate de potasse et le chlorhydrate de paraphénéthydine.



$$COAzK + C^6H^4 \begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH^2.HCl \end{cases} = CO \begin{cases} AzH^2 \\ AzH - C^6H^4 - OC^2H^5 \end{cases} + KCl$$

2° On peut aussi faire réagir sur la paraphénéthydine en solution dans le toluène une solution de gaz phosgène $CO.Cl^2$ dans le toluène ou la benzine : on emploie deux molécules de la première contre une molécule du second : (1)

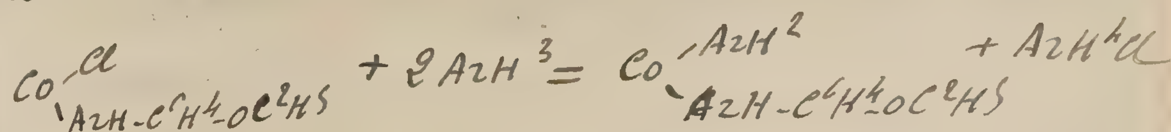


$$2\,C^6H^4 \begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH^2 \end{cases} + COCl^2 = CO \begin{cases} Cl \\ AzH.C^6H^4.OC^2H^5 \end{cases} + C^6H^4 \begin{cases} OC^2H^5 \\ AzH^2.HCl \end{cases}$$

En faisant agir le gaz ammoniac sur le corps chloré

(1) Pharm. Prat. 1892 p. 123.

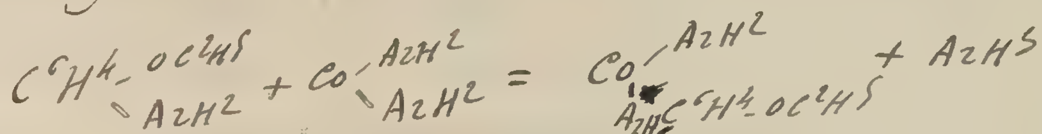
on substitue AzH^2 à Cl et on obtient la dulcine



$$CO\begin{cases}Cl \\ AzH-C^6H^4-OC^2H^5\end{cases} + 2AzH^3 = CO\begin{cases}AzH^2 \\ AzH-C^6H^4-OC^2H^5\end{cases} + AzH^4Cl$$

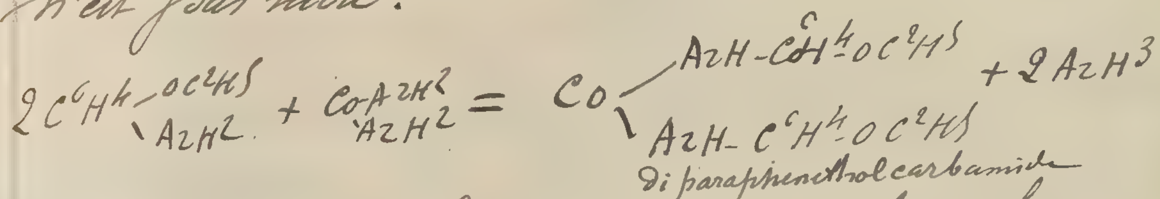
3° On peut encore employer le procédé suivant indiqué par Thoms (1) et calqué sur la synthèse de la monophénylurée effectuée par Feischner au moyen de l'aniline et de l'urée. Ici l'aniline est remplacée par la paraphénéthydine

D'après Thoms la paraphénéthydine ou son chlorhydrate chauffé en quantité équimoléculaire avec l'urée, donne naissance au paraphénéthol carbamide ou dulcine.



$$C^6H^4\begin{cases}OC^2H^5 \\ AzH^2\end{cases} + CO\begin{cases}AzH^2 \\ AzH^2\end{cases} = CO\begin{cases}AzH^2 \\ AzH-C^6H^4-OC^2H^5\end{cases} + AzH^3$$

Mais si on chauffe ces substances en vase ouvert il se forme en même temps que la dulcine le dérivé disubstitué qui n'est pas sucré.

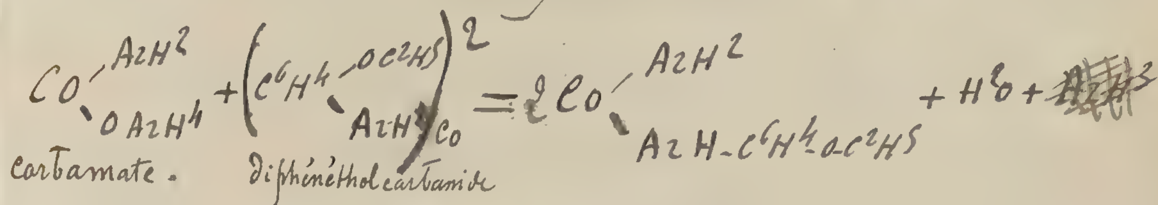


$$2C^6H^4\begin{cases}OC^2H^5 \\ AzH^2\end{cases} + CO\begin{cases}AzH^2 \\ AzH^2\end{cases} = CO\begin{cases}AzH-C^6H^4-OC^2H^5 \\ AzH-C^6H^4-OC^2H^5\end{cases} + 2AzH^3$$

Di paraphénéthol carbamide

Mais si on laisse pendant quelques heures dans une étuve à 160°, des quantités équimoléculaires de di para phénéthol-carbamide et d'urée la réaction inverse se fait et on obtient la mono paraphénéthol carbamide ou dulcine

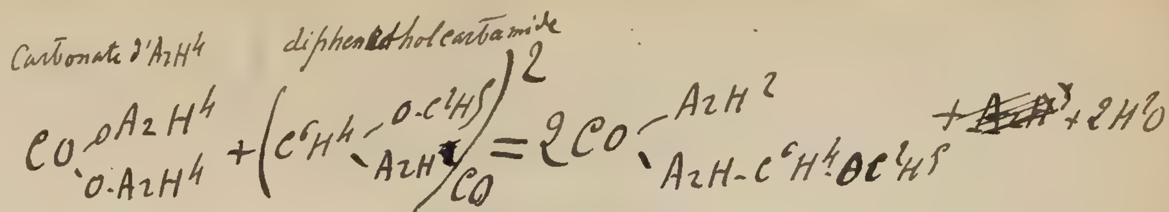
Au lieu d'urée, on peut employer du carbamate d'ammoniaque ou du carbonate



$$CO\begin{cases}AzH^2 \\ OAzH^4\end{cases} + \left(C^6H^4\begin{cases}OC^2H^5 \\ AzH\end{cases}\right)^2 CO = 2CO\begin{cases}AzH^2 \\ AzH-C^6H^4-OC^2H^5\end{cases} + H^2O + AzH^3$$

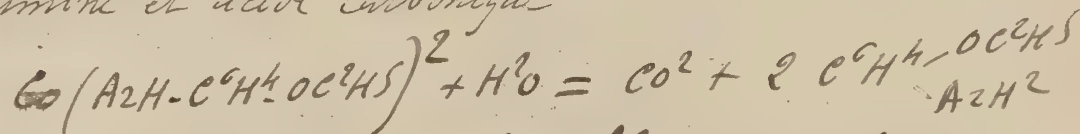
carbamate. diphénéthol carbamide

(1) Ph. Zeitung. 1893. j. 293.



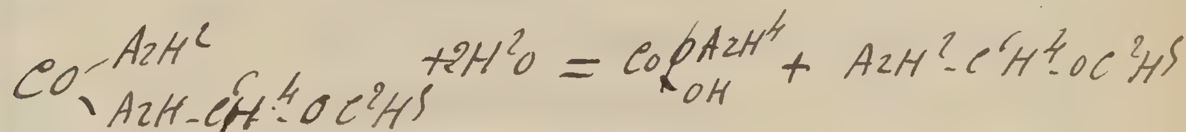
$$CO\begin{smallmatrix}-O\,AzH^4\\-O\text{-}AzH^4\end{smallmatrix} + \left(C^6H^4\begin{smallmatrix}-O\text{-}C^2H^5\\-AzH\end{smallmatrix}\right)^2_{CO} = 2\,CO\begin{smallmatrix}-AzH^2\\-AzH\text{-}C^6H^4\text{-}OC^2H^5\end{smallmatrix} + ~~AzH^3~~ + 2H^2O$$

Mais la formation de l'eau est gênante car elle peut hydrater le diparaphenethol carbamide ~~qui se forme en même temps~~ et le décomposer en amine et acide carbonique



$$CO\left(AzH\text{-}C^6H^4\text{-}OC^2H^5\right)^2 + H^2O = CO^2 + 2\,C^6H^4\begin{smallmatrix}-OC^2H^5\\-AzH^2\end{smallmatrix}$$

De même sous l'influence de l'eau la dulcine peut donner du carbonate acide d'ammoniaque et de la paraphénéthydine



$$CO\begin{smallmatrix}-AzH^2\\-AzH\text{-}C^6H^4\text{-}OC^2H^5\end{smallmatrix} + 2H^2O = CO\begin{smallmatrix}OAzH^4\\OH\end{smallmatrix} + AzH^2\text{-}C^6H^4\text{-}OC^2H^5$$

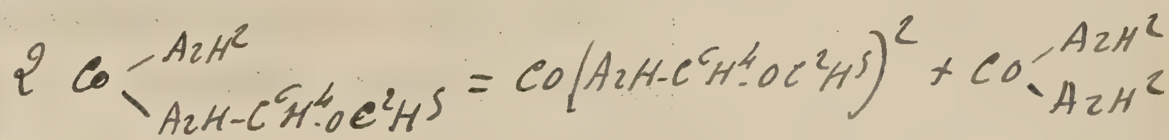
Toutes ces réactions se produisent donc ensemble et constituent des équilibres qui viennent troubler la marche générale de la réaction.

Dans toutes ces opérations le peu de solubilité de la dulcine dans l'eau par rapport à l'urée, le carbonate ou le carbamate d'ammoniaque permet de l'isoler facilement.

Propriétés — C'est une ~~poudre~~ substance blanche cristallisée en aiguilles fondant à 173°-174°, soluble dans 800 parties d'eau froide, ~~mais~~ dans 50 parties d'eau bouillante, et dans 25 p d'alcool à 90°.

Elle possède une saveur extrêmement sucrée, plus agréable que celle de la saccharine. De là, son nom de dulcine et aussi celui de sucrol. On estime son pouvoir sucrant à 200 fois celui du sucre de canne.

Chauffée au dessus de son point de fusion elle se scinde en diparaphénéthol-carbamide et urée.



$$2\,CO\begin{matrix}AzH^2\\AzH\text{-}C^6H^4\text{-}OC^2H^5\end{matrix} = CO(AzH\text{-}C^6H^4\text{-}OC^2H^5)^2 + CO\begin{matrix}AzH^2\\AzH^2\end{matrix}$$

réaction inverse de celle qui se produit à 160°.

Sa solution aqueuse bouillie se décompose plus ou moins complètement d'après Thoms (1). Il y a hydratation avec formation d'urée. On peut retarder cette décomposition en ajoutant à la solution aqueuse un peu de carbonate d'ammoniaque qui est un des produits de transformation et qui par conséquent limite celle ci.

L'alcool à 25 % ~~ne~~ la décompose pas même après deux heures d'ébullition; déjà avec l'alcool à 10 % il n'y a pas de décomposition ~~même~~ après 60 minutes d'ébullition.

Ces propriétés si spéciales de la dulcine ne doivent pas être oubliées dans l'usage de ce produit.

On peut ~~d'après~~ selon N. Wender (2) reconnaître la dulcine d'après les caractères suivants qui sont, dit-il, très sensibles:

Deux ou trois cristaux mis sur une soucoupe de porcelaine en contact avec quelques gouttes d'acide azotique fumant donnent une réaction violente avec formation d'un corps jaune orangé. Après évaporation jusqu'à

(1) Pharm. Zeitung 74. p. 754.
(2) Pharm. Post. 1893. p. 269

siccité, il reste sur la soucoupe un résidu jaune orangé soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme en jaune orangé.

Le résidu est-il additionné de deux gouttes d'acide phénique et de deux gouttes d'acide sulfurique concentré et le tout mélangé avec une baguette de verre, il prend alors une coloration rouge sang persistante même à l'air libre. Le nouveau corps se dissout dans le chloroforme avec une magnifique couleur rouge.

Pour l'extraire d'un liquide où elle aurait été ajoutée comme édulcorant au lieu de sucre, Morpugo (1) conseille d'additionner le liquide suspect de 1/20 de carbonate de chaux, de l'évaporer au bain marie et d'épuiser par l'éther le résidu amené en consistance pâteuse.

L'évaporation de l'éther laisse la dulcine qu'on pourra reconnaître à ses propriétés physiques et à son goût sucré, ou par l'essai indiqué cidessus, ou encore par la réaction suivante indiquée par Morpugo:

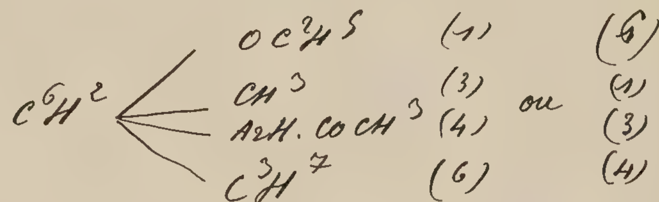
On chauffe le résidu avec 2 gouttes d'acide phénique et 2 gouttes d'acide sulfurique; le liquide rouge brun obtenu, additionné de quelques centimètres cubes d'eau et, après refroidissement dans un verre à réactif, additionné d'ammoniaque ou de soude caustique versée avec précaution; la surface de séparation

(1) Apoth. Zeitung. 1893 p. 389

des deux liquides laissera apparaître un anneau bleu ou violet s'il y a de la Dulcine.

Thymacétine.

Acétylamidothymol.



C'est un corps jusqu'ici peu employé. On le prépare en acétylant l'amidoéthylthymol.

L'éthylthymol $C^{10}H^{13}O.C^2H^5$ se prépare par l'action de l'iodure d'éthyle sur le thymate de soude à 100° pendant 24 heures (Jungfleisch)[1]. On obtient une huile incolore mobile plus légère que l'eau, d'une odeur aromatique bouillant à 222°. Ce corps nitré puis réduit donne l'amidoéthylthymol qu'on acétyle.

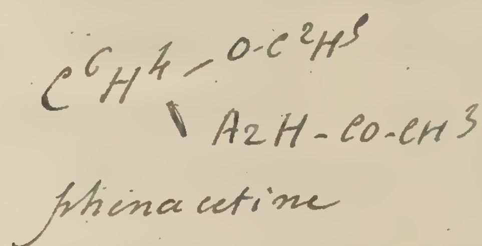
La thymacétine est une poudre blanche cristalline peu soluble dans l'eau.

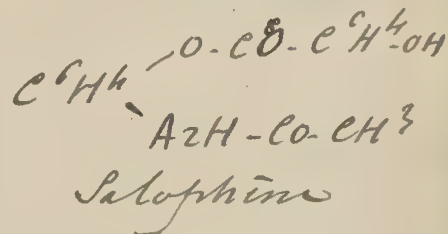
(1) Bull. Soc chim. t IV p. 17. 1865

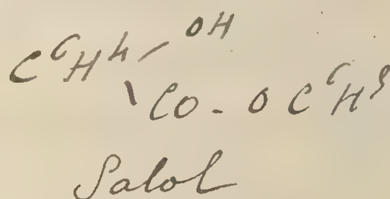
Salophène –

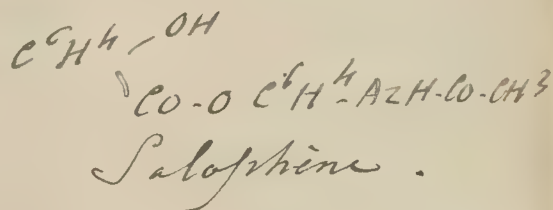
Salicylate d'acétyl paramidophénol.
Acet-paramidosalol –

Le nom de Salophène rappelle que ce corps se rattache à la fois au salol et à la phénacétine. C'est ce que font voir les schémas suivants:





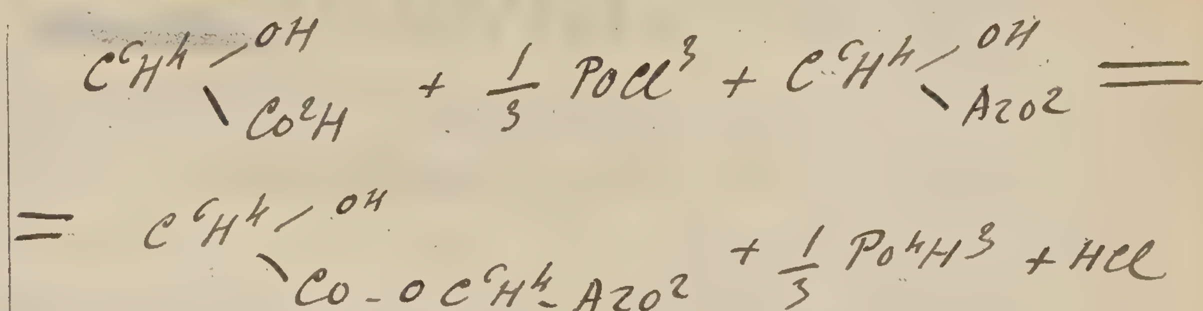




Le salophène diffère de la phénacétine en ce que le paramidophénol au lieu d'être etherifié par l'alcool éthylique l'est par l'acide salicylique; et du salol en ce que le phénol étherifiant l'acide salicylique est remplacé par l'acétyl-amidophénol.

C'est en se basant sur cette dernière analogie qu'on le prépare. On opère comme pour le salol avec cette différence qu'au lieu de prendre le phenol on prend le nitrophénol.

On fait donc réagir l'oxychlorure de phosphore sur un mélange à poids équi-moléculaires de paranitrophénol et d'acide salicylique, à 170° Il se produit un paranitrosalol.



$$C^6H^4 \begin{smallmatrix} / OH \\ \backslash CO^2H \end{smallmatrix} + \frac{1}{3} POCl^3 + C^6H^4 \begin{smallmatrix} / OH \\ \backslash AzO^2 \end{smallmatrix} =$$

$$= C^6H^4 \begin{smallmatrix} / OH \\ \backslash CO-OC^6H^4-AzO^2 \end{smallmatrix} + \frac{1}{3} PO^4H^3 + HCl$$

Ce paranitrosalol réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique en solution alcoolique donne l'amine correspondante. On chasse l'alcool par distillation, on ajoute au résidu de l'acide chlorhydrique on dissout dans l'eau le chlorostannate d'amine qui s'est formé; on se débarrasse de l'étain par H^2S et après addition de soude qui met ainsi en liberté l'amine, on épuise par l'éther. L'amine ainsi isolée est acétylée par une des méthodes que nous avons déjà indiquées et on obtient le salophène qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool ou la benzine. (1)

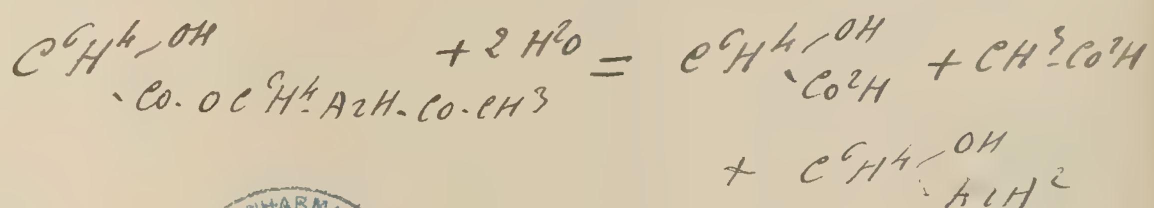
Ce corps se présente sous forme de lamelles inodores, insipides, solubles dans l'alcool et l'éther surtout à chaud, fusibles à 187° 188°.

Sa fonction phénolique subsistante lui permet de se dissoudre dans les alcalis même à froid et cette solution possède la curieuse propriété, lorsqu'on la fait bouillir, de bleuir à la surface pour se décolorer ensuite et se recolorer au contact de l'air.

Il y a eu saponification comme pour le salol dans les mêmes circonstances, car

(1) Pharm. Zeitung 1891. p. 778

si on traite cette solution par un acide et si on épuise par l'éther ce dernier enlève de l'acide salicylique qu'il est facile de caractériser. Dans cette même réaction le groupe acétyle s'est saponifié et il est facile de mettre l'acide acétique en évidence par ébullition de la solution avec un excès d'acide chlorhydrique et de l'alcool. Il se forme de l'éther acétique reconnaissable à son odeur.



$$C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH \\ -CO\cdot OC^6H^4\cdot AzH\cdot CO\cdot CH^3\end{smallmatrix} + 2H^2O = C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH \\ -CO^2H\end{smallmatrix} + CH^3\cdot CO^2H + C^6H^4\begin{smallmatrix}-OH \\ -AzH^2\end{smallmatrix}$$

Hydrazines.





Hydrazines.

L'hydrazine proprement dite $(AzH^2)^2$ ne fournit pas de médicaments : on a cependant tenté d'essayer sa combinaison avec l'acide paraoxybenzoïque sous le nom d'orthine.

Par contre ses dérivés substitués, la phenylhydrazine et la méthylphenylhydrazine, sont utilisés ou tout au moins sont la base de produits importants.

Les dérivés de la phenylhydrazine $C^6H^5.AzH.AzH^2$ sont la pyrodine ou acétylphénylhydrazine et l'antithermine ou acide phenylhydrazine lévulinique. Il y aurait encore à placer ici l'antipyrine et les corps analogues mais dans ces dérivés il y a une modification profonde et leur étude sera faite aux Diazols. Dans la pyrodine et l'antithermine on retrouve facilement les propriétés de la phénylhydrazine.

Enfin la combinaison de la methylphenylhydrazine $\begin{matrix}C^6H^5\\CH^3\end{matrix}>Az.AzH^2$ avec l'aldéhyde salicylique constitue l'~~analgène~~ agathine.

Acétyl-phényl-hydrazine.

Pyrodine, hydracétine. Monacétylphénylhydrazine



La pyrodine est l'amide acétique de la phénylhydrazine

$$C^6H^5 AzH . AzH . CO CH^3$$

et c'est suivant un des procédés généraux de préparation des amides qu'on la fabrique.

On mélange 1 mol. d'anhydride acétique avec 2 mol. de phénylhydrazine : la masse s'échauffe fortement et laisse déposer par refroidissement de petits cristaux feuilletés qui sont l'acétyl dérivé (1)

Elle se présente sous forme de cristaux blancs, brillants, inodores et presque insipides, fusibles à 128°, peu solubles dans l'eau froide et dans l'éther, très solubles dans l'eau chaude, l'alcool le chloroforme, la benzine.

Elle possède des propriétés réductrices très marquées et même à froid réduit la liqueur cupropotassique; elle décolore le permanganate, réduit le chlorure de platine, en en précipitant le métal et précipite du bleu de Prusse dans un mélange de ferricyanure et de perchlorure de fer.

En tant qu'amide, la pyrodine est dédoublée par l'acide chlorhydrique en acide acétique et chlorhydrate de phénylhydrazine. Comme possédant le groupe AzH elle peut être changée en dérivé nitrosé par l'acide nitreux.

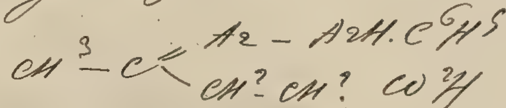
On peut la caractériser par la coloration rouge carmin qu'elle donne lorsqu'on la dissout dans l'acide sulfurique additionné d'un cinquantième d'acide azotique.

(1) Annalen t 190, p. 71

Antithermine

Acide phénylhydrazine-lévulinique.

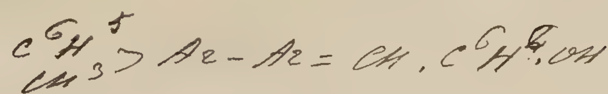
L'antithermine résulte de l'union de l'acide lévulique ou lévulinique $CH^3-CO-CH^2-CH^2-CO^2H$ avec la phénylhydrazine. Il est probable qu'il y a élimination d'eau entre le groupe acétonique et la phénylhydrazine ; d'où la formule



$$CH^3-C\begin{cases} Az-AzH.C^6H^5 \\ CH^2-CH^2-CO^2H \end{cases}$$

C'est une poudre blanche insoluble dans l'eau.

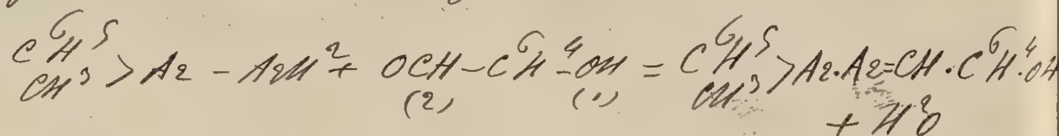
Agathine



$$\begin{matrix}C^6H^5\\CH^3\end{matrix} > Az - Az = CH . C^6H^4 . OH$$

Salicylal méthylphénylhydrazine dissymétrique

Ce corps résulte de l'union, avec élimination d'une molécule d'eau, de la méthylphénylhydrazine dissymétrique et de l'aldéhyde salicylique, l'AzH^2 de cette hydrazine $\begin{matrix}C^6H^5\\CH^3\end{matrix} > Az - AzH^2$ conserve, en effet, ~~toutes~~ la propriété de perdre son hydrogène avec les aldéhydes :



$$\begin{matrix}C^6H^5\\CH^3\end{matrix} > Az - AzH^2 + \underset{(2)}{OCH} - C^6H^4 - \underset{(1)}{OH} = \begin{matrix}C^6H^5\\CH^3\end{matrix} > Az . Az = CH . C^6H^4 . OH + H^2O$$

Pour faire l'agathine, on prend molécules égales des deux générateurs et on les fait réagir soit directement, soit dans l'alcool. La réaction est rapide et il se fait un précipité qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool.

On obtient ainsi de petites lamelles ~~jaunâtres~~ cristallines, blanches, fondant à 74°, insolubles dans l'eau, solubles dans la plupart des dissolvants organiques. L'acide chlorhydrique concentré, chaud les décompose.

Dérivés du pyrrol.

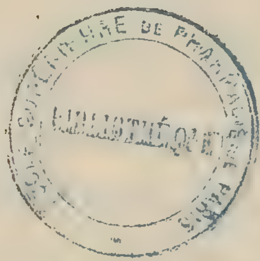


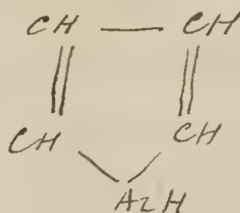
Groupe du pyrrol.

Ce groupe ne contient qu'un seul médicament, l'iodol ou tétraiodopyrrol
C^4HAzI^4

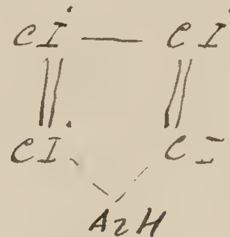
C'est un composé antiseptique comme les recherches de Mazzoni l'ont montré.

Les rapports entre le pyrrol et l'iodol sont exprimés par les formules suivantes :





pyrrol



iodol

Iodol.

Iodopyrrol. Tetraiodopyrrol.
C^4I^4AzH

Le tetraiodopyrrol a été préparé pour la première fois par MM. Ciamician & Dennstedt (1) par l'action de l'iode en solution éthérée sur la combinaison potassique C^4H^4AzK du pyrrol.

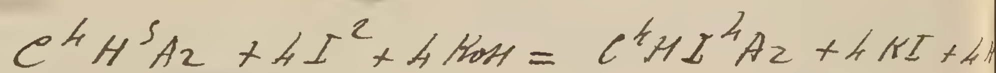
Mais il est préférable de dissoudre 2 gr de ce dernier dans 300 cc d'eau alcaline et d'ajouter à la liqueur en agitant sans cesse, une solution d'iode dans l'iodure de potassium.

L'addition de l'iode colore fortement le liquide, puis il se fait un précipité bleu verdâtre tandis que le liquide surnageant est vert clair. Le précipité lavé à l'eau est dissous dans l'alcool et décoloré au noir. On filtre et on précipite l'iodol par l'eau ; le précipité redissous dans l'alcool chaud, cristallise par refroidissement en aiguilles jaune clair.

(1) Berichte. 17 p. 2982 et 18. p. 1763.

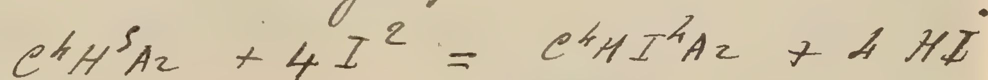
Iodol

La réaction qui s'est produite est la suivante :



$$C^4H^5Az + 4I^2 + 4KOH = C^4HI^4Az + 4KI + 4H$$

L'iodol prend naissance d'après Ciamician et Silber toutes les fois que l'iode agit sur le pyrrol à froid en présence de dissolvants inertes. Il y a alors mise en liberté d'acide iodhydrique



$$C^4H^5Az + 4I^2 = C^4HI^4Az + 4HI$$

La condition nécessaire pour une bonne préparation d'iodol est de faire disparaître cet acide iodhydrique soit par un alcali comme dans le cas précédent, soit par des bases quelconques, ou même par des substances oxydantes comme le perchlorure de fer, le sulfate de cuivre, le chlore, le brome, le bioxyde de manganèse, de plomb, l'acide iodique, les bromates, les chromates, les manganates, etc.

Les équations en faisant intervenir l'oxygène peuvent être les suivantes :

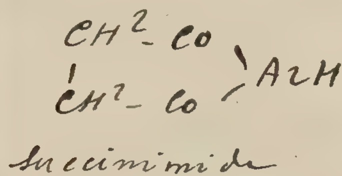


$$C^4H^5Az + 2I^2 + O^2 = C^4HI^4Az + 2H^2O$$



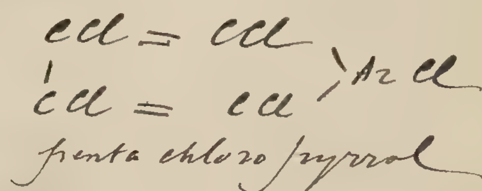
$$C^4H^5Az + 4HI + 2O^2 = C^4HI^4Az + 4H^2O.$$

Le tétraiodopyrrol s'obtient encore lorsqu'on traite le tétrachloropyrrol par l'iodure de potassium. Le tétrachloropyrrol s'obtient lui même par réduction des produits de l'action du perchlorure de phosphore sur la succinimide : le pentachloropyrrol.



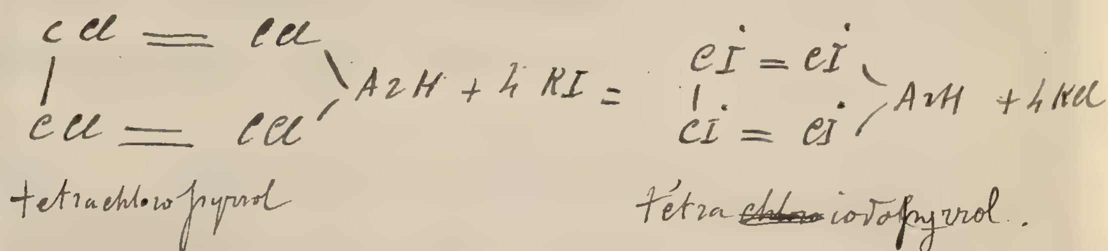
$$\left.\begin{matrix} CH^2-CO \\ | \\ CH^2-CO \end{matrix}\right\rangle AzH$$

succinimide



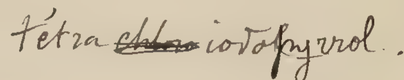
$$\left.\begin{matrix} CCl = CCl \\ | \\ CCl = CCl \end{matrix}\right\rangle AzCl$$

pentachloropyrrol



$$\left.\begin{matrix} CCl = CCl \\ | \\ CCl = CCl \end{matrix}\right\rangle AzH + 4KI = \left.\begin{matrix} CI = CI \\ | \\ CI = CI \end{matrix}\right\rangle AzH + 4KCl$$

tétrachloropyrrol



tétra ~~chloro~~ iodopyrrol.

Propriétés. Absolument pur, l'iodol se présente en cristaux jaune clair, insipides, presque incolores. La lumière lui fait prendre une teinte plus foncée.

Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble dans l'alcool chaud, l'éther le chloroforme l'acide acétique cristallisable; peu soluble dans la benzine et le toluène.

Les graisses, les huiles, le dissolvent bien à chaud, mais l'abandonnent presque complètement par refroidissement.

Comme le pyrrol dont il dérive, l'iodol se dissout dans les alcalis caustiques à la façon d'un acide; les acides le précipitent de ses solutions alcalines.

La chaleur à 100° n'en altère ni le poids, ni la forme; mais vers 140° il fond en se décomposant et si l'on chauffe plus haut, il donne d'abondantes vapeurs violettes, en laissant un charbon volumineux.

Comme caractères particuliers à l'iodol, on peut citer les suivants:

L'acide sulfurique concentré le dissout à chaud en se colorant en vert tandis que de l'iode se sépare;

L'acide chlorhydrique bouillant le dissout, en donnant une liqueur jaune qui devient verte et dégage des vapeurs d'iode.

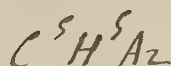
L'acide azotique ajouté à la solution alcoolique chaude la rougit fortement.



Groupe de la pyridine



Pyridine.



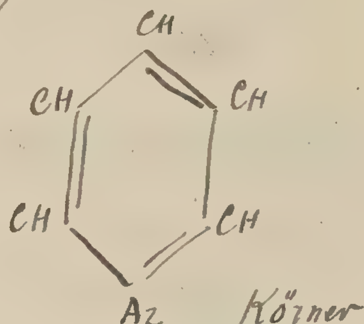
La pyridine a été découverte par Anderson dans l'huile animale de Dippel, produit de la distillation sèche des os.

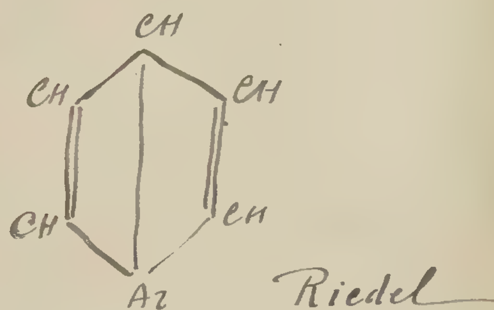
Elle se trouve aussi dans les huiles pyrogénées de la houille, de la tourbe et des schistes.

Elle (ou ses dérivés) se produit par la destruction méthodique d'un grand nombre d'alcaloïdes naturels.

C'est dire qu'elle est probablement le pivot fondamental de la plupart de ces alcaloïdes.

Sans insister outre mesure sur les raisons théoriques qui ont conduit aux formules actuelles de la pyridine, ci dessous indiquées :





nous rappellerons que celles-ci ont été adoptées pour les motifs suivants :

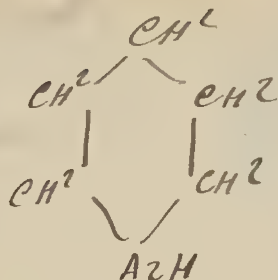
1° la pyridine est comparable à la benzine par sa stabilité — d'où chaîne fermée.

2° C'est une base tertiaire.

3° Elle donne trois dérivés monosubstitués.

4° Elle fixe six atomes d'hydrogène pour donner la pipéridine, base secondaire dont

la formule se trouve établie par sa synthèse

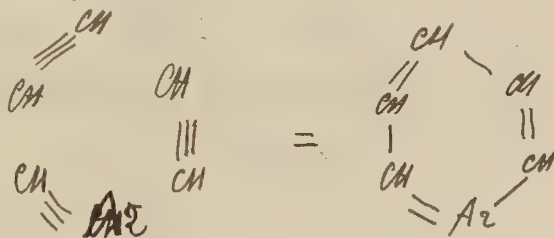


5° L'oxydation de cette dernière par l'acide sulfurique concentré donne la pyridine.

Des multitudes d'autres faits pourraient être ajoutés, qui viennent justifier les formules ci-dessus, mais tantôt ils concordent surtout avec la première, tantôt avec la seconde

La pyridine prend naissance dans un grand nombre de circonstances:

1° Condensation de l'acetylène et de l'acide cyanhydrique dans un tube chauffé au rouge (Ramsay)

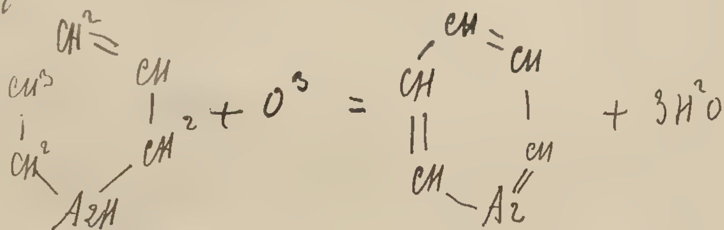


2° Déshydratation du nitrate d'amyle



$$C^5H^{11}AzO^3 = C^5H^5Az + 3H^2O$$

3° Oxydation de l'ethyl allylamine au moyen de l'oxyde de plomb entre 400° et 500°

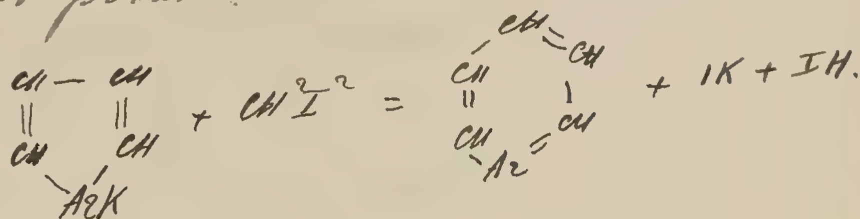


4° Distillation des acides pyridine-carboniques.

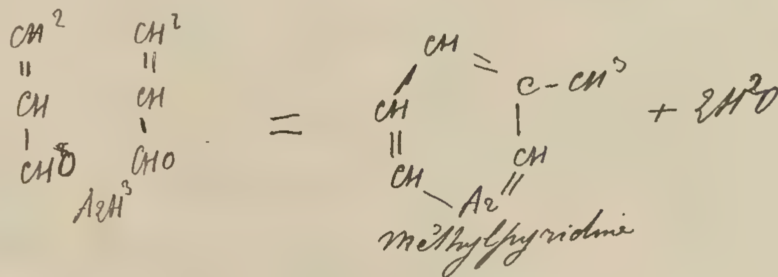


$$C^5H^4.CO^2H.Az = C^5H^5Az + CO^2$$

5° Au moyen de l'iodure de méthylène et du pyrrol potassé.



On obtient encore, non pas la pyridine, mais des dérivés de la pyridine dans un grand nombre de réactions de la chimie organique ; en général, elles se ramènent presque toutes à des déshydratations d'aldéhyde-ammoniaques ou d'acétone-ammoniaques plus ou moins compliquées. Nous n'en citerons qu'un exemple : la formation de la méthyl-pyridine par distillation sèche de la diacroléine-ammoniaque.



Cet exemple suffit pour montrer comment la distillation sèche des os qui contiennent à la fois des corps gras, fournissant de l'acroléine, et des matières azotées, produisant de l'ammoniaque, peut engendrer la pyridine et ses homologues.

Extraction de la pyridine.

C'est en général, toujours de l'huile animale de Dippel que l'on continue à la retirer. On peut aussi l'extraire du goudron de houille.

On agite l'huile avec de l'acide sulfurique dilué qui s'empare des bases et on fait bouillir la liqueur acide pour entraîner certains produits volatils qui s'y sont dissous, ~~entraînés~~ entre autres du pyrrol. On la décompose ensuite par la soude qui met les bases en liberté et on distille avec de l'eau.

La liqueur distillée est additionnée de potasse solide. Les bases pyridiques surnagent, on les décante et on les sépare par distillation fractionnée. La portion bouillant à 114°.8 constitue la pyridine.

Cette rectification est assez délicate car la pyridine est accompagnée d'un grand nombre d'homologues dont on ne peut la séparer que par des distillations répétées.

Propriétés — La pyridine constitue un liquide incolore, très mobile, d'une odeur vive et pénétrante, plus léger que l'eau : D = 0.985, s'y dissolvant en toutes proportions, ainsi que dans l'alcool, l'éther, la benzine.

Elle est alcaline au tournesol et se conduit comme une base assez énergique.

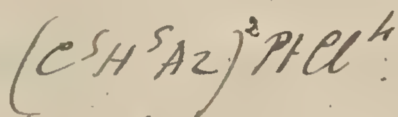
Elle forme facilement des sels avec les acides.

Le sel double chloroplatinique



$$(C^5H^5Az\,HCl)^2\,PtCl^4$$

subit sous l'influence d'une ébullition prolongée avec l'eau, une perte de 2HCl pour donner un chloroplatinate



$$(C^5H^5Az)^2\,PtCl^4.$$

Cette transformation est désignée sous le nom de réaction d'Anderson.

Elle fume au contact de l'acide chlorhydrique en donnant des fumées blanches de chlorhydrate.

Elle précipite l'oxyde de cuivre de ses sels, mais le redissout si elle est en excès, en donnant une liqueur bleue, comparable au bleu céleste.

Elle précipite à froid les sels de fer, d'alumine, de zinc et de manganèse.

Elle est remarquable par sa résistance aux agents oxydants: l'acide nitrique même concentré ne l'attaque pas, non plus que l'acide chromique, le permanganate de potasse.

L'acide iodhydrique à 280° la transforme en ammoniaque et en pentane



$$C^5H^5Az + 5H^2 = C^5H^{12} + AzH^3$$

En solution alcoolique, le sodium la transforme en hexahydrure ou pipéridine



$$C^5H^5Az + H^6 = C^5H^{10}.AzH$$

Mais si on fait agir le sodium sur la pyridine privée d'eau, il la transforme en dipyridyle

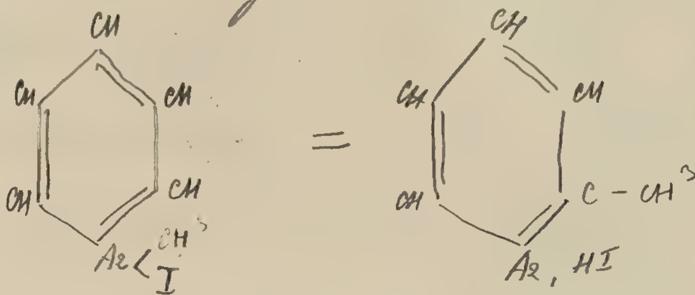


$$C^5H^4Az - ~~Az~~ C^5H^4Az$$

et dipyridine

$$(C^5H^5Az)^2$$

Enfin les iodures alcooliques donnent avec la pyridine des iodures quaternaires qui sous l'influence de la chaleur subissent une migration ~~alcool~~ moléculaire, le radical alcoolique se fixant sur le noyau



La pyridine est employée en nature en inhalations

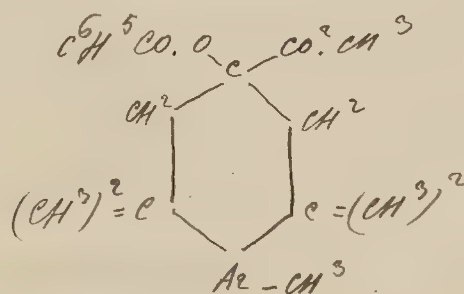
Eucaïne.

Ether methylique de l'acide Benzoyl-methyl-tetramethyl-γ oxy piperidine carbonique

Benzoate du penta methyl piperidinol methyloate de methyle.

Cette substance anesthésique, récemment introduite en thérapeutique, a été appelée eucaïne parce qu'elle est appelée à remplacer la cocaïne.

Sa formule est :



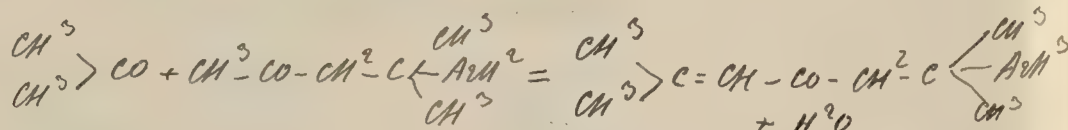
Pour arriver à ce composé on part de la triacétonamine laquelle s'obtient soit par ébullition prolongée de la diacétonamine, soit par l'action de l'ammoniaque sur l'acétone à chaud.

La diacétonamine résulte elle même de l'action de l'ammoniaque sur l'acétone



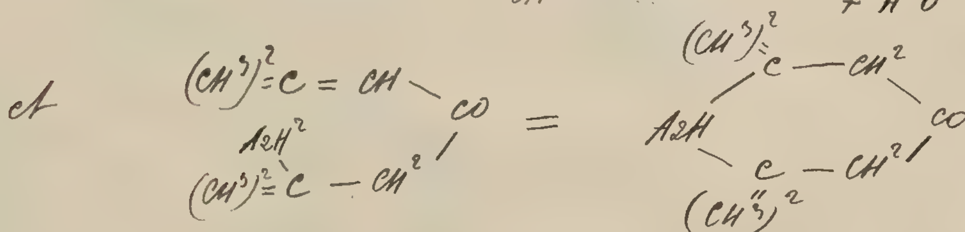
$$CH^3-CO-CH^3 + CO\langle^{CH^3}_{CH^3} + AzH^3 = CH^3CO-CH^2-C\langle^{CH^3}_{CH^3}-AzH^2 + H^2O$$

La diacétonamine en se condensant avec une nouvelle molecule d'acétone donne successivement :



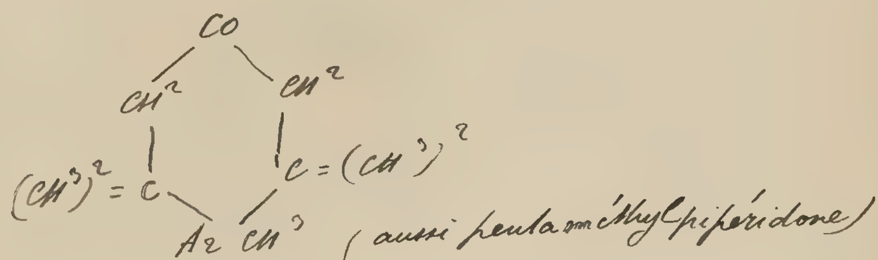
$$\frac{CH^3}{CH^3}\rangle CO + CH^3-CO-CH^2-C\langle^{CH^3}_{CH^3}-AzH^2 = \frac{CH^3}{CH^3}\rangle C=CH-CO-CH^2-C\langle^{CH^3}_{CH^3}-AzH^2 + H^2O$$

et



Triacetone amine ou Tetraméthylpipéridone

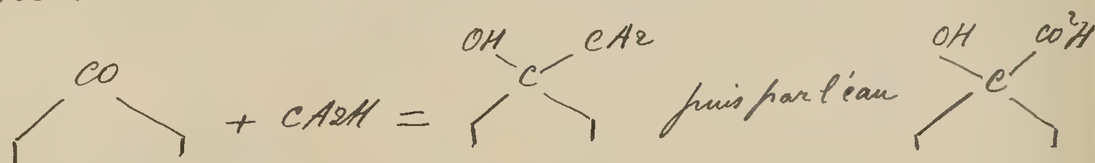
La triacetonamine traitée par l'iodure de methyle et ensuite par un alcali donne la methyl triacetonamine.



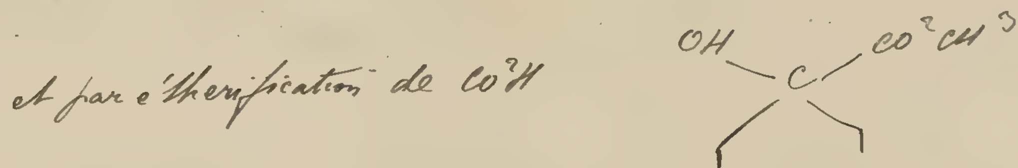
(aussi pentaméthylpipéridone)

Cette acétone donne par l'acide cyanhydrique le nitrile alcool correspondant et celui-ci par l'alcool methylique et l'acide chlorhydrique, donne l'ether methylique de l'acide correspondant au nitrile.

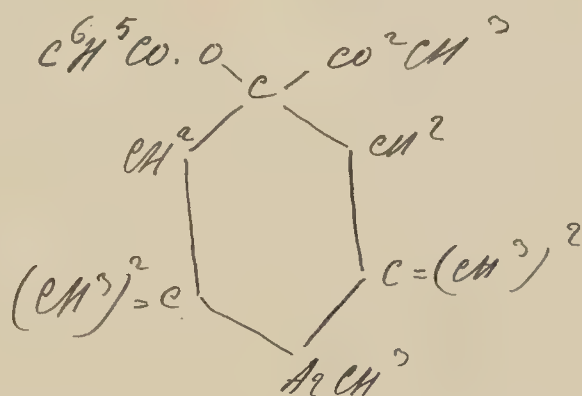
On n'a representé de la formule que la portion interessée :



et par étherification de CO²H



Enfin la fonction alcoolique par le chlorure de benzoyle donne le dérivé benzoylé ou eucaïne



Bref, on a formé sur un noyau piperidique methylé à l'azote, une fonction acide alcool rappelant celle de l'ecgonine et on les a etherifiées par les mêmes agents que dans la synthèse de la Cocaïne c'est à dire l'alcool methylique et l'ecgonine.

Propriétés —

L'eucaïne fond à 104°-105°, c'est une base faible, presque insoluble dans l'eau, comme la cocaïne et donnant comme celle-ci un chlorhydrate facilement soluble dans l'eau.

C'est le chlorhydrate d'eucaïne qu'on emploie en thérapeutique; il cristallise avec une molécule d'eau. Sa formule est donc



$$C^{19}H^{27}AzO^{4}.HCl + H^{2}O.$$

Nous verrons plus loin que le chlorhydrate de cocaïne se dédouble facilement par ébullition de sa solution aqueuse, ~~ce et~~ ce qui ne permet pas de stériliser ses solutions; le chlorhydrate d'eucaïne ne présente pas cet inconvénient.

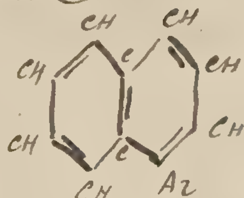
Dérivés

de la Quinoléine.



Dérivés de la quinoléine.

La quinoléine C^9H^7Az





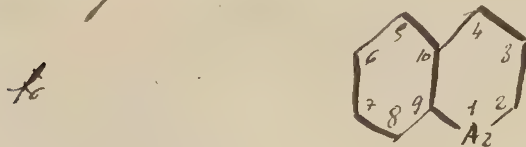
forme le noyau d'un grand nombre d'alcaloïdes naturels.

Runge l'obtint d'abord par distillation du goudron de houille, en 1843, et l'appela Leucol; plus tard, Gerhardt reconnut que la quinine, la cinchonine, etc donnaient avec la potasse un alcaloïde analogue : la quinoléine.

Les travaux de Greville Williams tendirent à établir une isomérie entre les produits provenant de sources aussi différentes, mais les raisons mêmes qu'il donnait en faveur de cette opinion tombèrent lorsque Hoogewerth et Van Dorp firent disparaître toutes les differences en montrant que la leucoline, quinoline provenant des alcaloïdes naturels, et quinoléine, obtenue synthétiquement par une foule de procédés, étaient identiques.

Donc le produit synthétique et la quinoléine des alcaloïdes étaient identiques. La matière fondamentale de ces derniers était donc connue et en attendant que l'édifice complet de leur molécule fût construit on fut naturellement conduit à essayer en thérapeutique les divers produits dérivés de la quinoléine, et surtout les dérivés hydrogenés, car Vinogradski avait établi que les alcaloïdes contiennent le plus souvent des hydrures de quinoléine

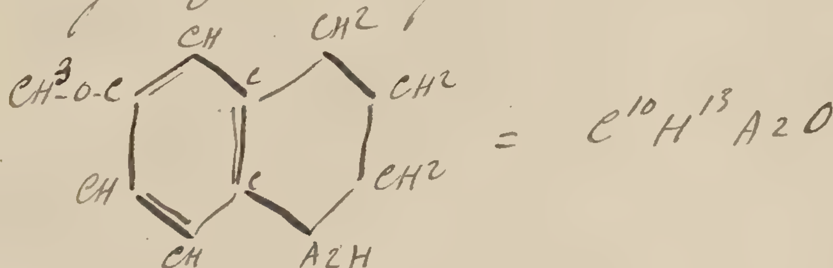
Pour désigner les substitutions on désigne sur le schema suivant



la position	5	par	ana
la position	8	–	ortho
–	7	–	méta
–	6	–	para
–	2	–	α
–	3	–	β
–	4	–	γ

Parmi les produits que l'on a introduits en thérapeutique on peut citer

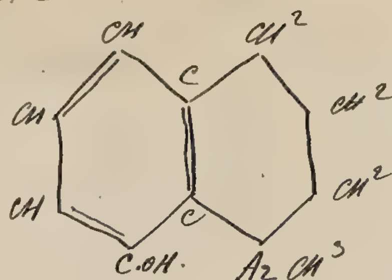
1° la thalline ou tétrahydrure de para-oxy-methyl quinoléine ou encore tétra-hydro-quino-anisol (le quinoanisol étant l'éther méthylique de l'oxyquinoléine comme l'anisol est l'éther méthylique de l'oxybenzine ou phénol.



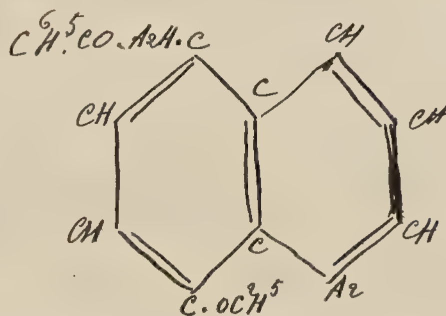
La thalline est employée sous forme de sulfate, de tartrate; on emploie aussi une de ses combinaisons avec l'iode, l'iodo-sulfate de thalline.

2° la Kairine qui est le chlorhydrate de l'orthoxy-tetrahydro-méthyl-quinoléine. $C^{10}H^{13}AzO, HCl$. La base est isomérique de la thalline mais sa constitution

est différente

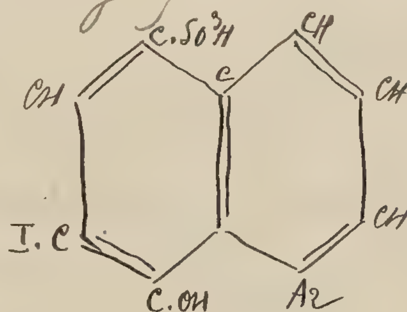


3° L'analgène ou orthoxy-éthyl anabenzoyl-amido-quinoléine.



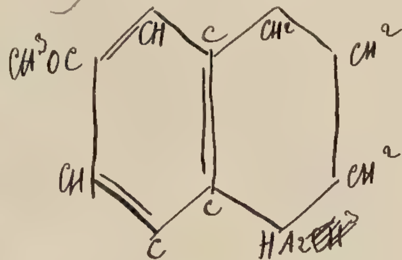
4° La lorétine ou acide

meta iodo-orthoxy-quinoléine-anasulfonique

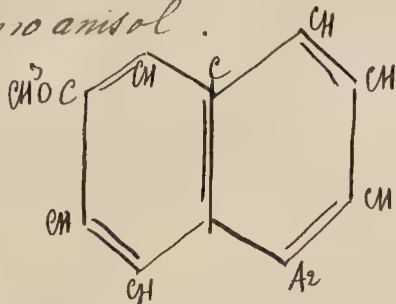


Thalline.

Tetrahydrure de paraméthoxyquinoléine
Tétrahydro para quinoanisol.



Pour l'~~préparer~~ obtenir on commence d'abord, d'après Skraup (1), par préparer le para quinoanisol.



suivant la méthode générale qu'il a donnée pour la synthèse des quinoléines

On chauffe un mélange de glycérine, de paranitroanisol, de paranisidine et d'acide sulfurique.

Nous avons déjà vu à propos des phénacétines comment on prépare le paranitroanisol, et la paranisidine.

~~Nous avons vu déjà~~
On prend donc

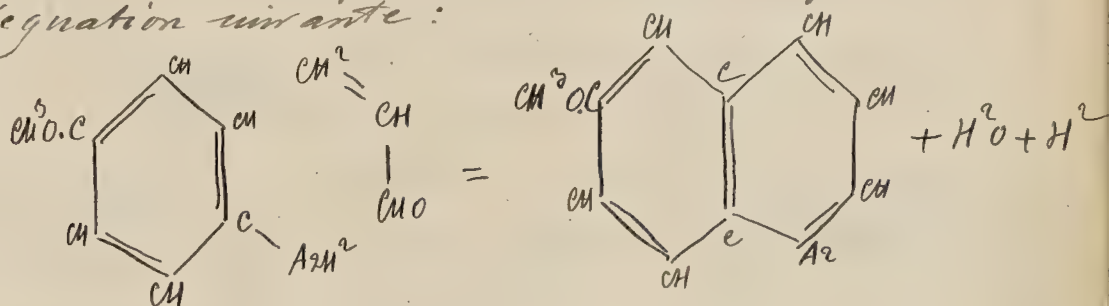
Anisidine	78 p.
Nitroanisol	50 p
Glycérine	320 p.
acide sulfurique	125 p.

On chauffe au réfrigérant à reflux pendant 2 heures, on ajoute encore 50 p d'acide sulfurique ; on chauffe encore 2 heures puis on verse dans l'eau ; on chasse le

(1) Monats. f. Ch. 6. p. 760 ~~et~~ 765. Soc Chim t 46 p. 623.

nitro anisol non attaqué par un courant de vapeur d'eau, puis on précipite par la soude un mélange de quinanisol et d'anisidine non attaquée. On sépare ces deux base par la différence de solubilité de leurs sulfates; le sel du quinanisol étant le moins soluble.

Cette réaction peut s'interpréter par l'équation suivante:

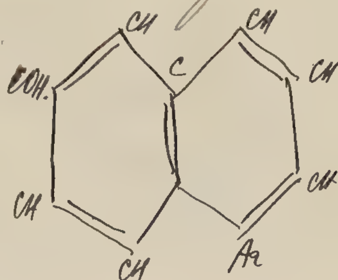


L'hydrogène disparaît et réduit une certaine quantité de nitranisol à l'état d'anisidine qui entre alors en réaction. Quant au corps $CH^2 = CH - CHO$ ce n'est autre que l'acroléine provenant de la déshydratation de la glycérine par l'acide sulfurique.

Le quinoanisol traité ensuite par l'acide chlorhydrique et l'étain au bain marie donne la combinaison chlorostannique de la thalline qui cristallise sous forme de beaux cristaux blancs. On transforme la combinaison stannique en sel zincique par le zinc et on fait cristalliser ce dernier.

Sa décomposition par un alcali donne la base sous forme huileuse qui ne tarde pas à cristalliser.

On peut aussi partir de l'oxyquinoléine



qu'on réduit aussi par l'étain et l'acide

chlorhydrique pour la transformer en tétra hydrure $C^9H^7AzO.H^4$.

On sépare la base par le carbonate de soude et on la purifie par cristallisation dans l'alcool dilué.

Elle fond alors à 148°. Pour la méthyler on la traite par l'iodure de méthyle en présence de soude et l'on obtient ainsi la thalline.

Propriétés — Ce corps constitue une substance cristallisée fusible à 42° présentant une odeur de coumarine extrêmement marquée

C'est surtout à l'état de sulfate ou de tartrate qu'on l'emploie. Ces deux sels forment des poudres cristallines blanches se conservant bien au contact de l'air.

Le sulfate de thalline présente une odeur caractéristique rappelant celle de l'anisol, et le tartrate celle de la coumarine.

Leur saveur est peu agréable, piquante amère et salée, mais leur solution aqueuse diluée a une saveur aromatique agréable.

Le sulfate se dissout dans 5 parties d'eau froide et moins encore d'eau bouillante; il cristallise facilement par le refroidissement. Cette solution brunit très fortement et très rapidement à la lumière. D'après Skaup cette altérabilité serait due à des impuretés non encore définies qu'on trouverait en moindre quantité dans le tartrate, car la solution de ce dernier s'altère beaucoup moins vite.

Le tartrate se dissout dans 10 parties d'eau.

La réaction la plus remarquable de la thalline et de ses sels est celle qu'on obtient avec le perchlorure de fer.

5 cc. d'une solution aqueuse de thalline à 1/10 000. additionnée d'une goutte de perchlorure de fer officinal prennent en quelques secondes une coloration vert émeraude persistante. Cette coloration peut s'obtenir avec des solutions plus diluées encore et atteindre une sensibilité de 1/150 000 ; mais la réaction n'est pas immédiate.

L'acide sulfurique concentré ne modifie pas cette coloration, mais les réducteurs l'altèrent : l'hyposulfite de soude la fait passer au violet puis au rouge vineux ; l'acide oxalique au jaune.

Cette propriété remarquable de la thalline permet de la distinguer de la plupart, sinon de tous les corps connus. De plus elle n'est pas spéciale à l'oxydation par le perchlorure de fer ; d'autres oxydants la produisent : le bichromate de potasse, l'acide chromique, les nitrates de mercure, d'argent, l'eau chlorée, bromée, iodée ; mais ces réactifs sont un peu moins sensibles.

C'est à cette production constante de coloration verte qu'elle doit son nom de thalline.

Les alcalis en agissant sur les sels en séparent la thalline sous forme huileuse insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine etc.

Ingéré, la thalline s'élimine rapidement par les urines qui prennent alors une couleur allant du jaune au brun sombre. Le perchlorure de fer les colore en rouge pourpre ; mais si on les agite avec de l'éther et qu'on traite le résidu de l'évaporation de ce dernier par le perchlorure de fer, on obtient une coloration verte.

La thalline paraît s'éliminer partie en nature, partie à l'état d'éther sulfurique

---

Thalline iodée.

Periodure ou periodosulfate de thalline

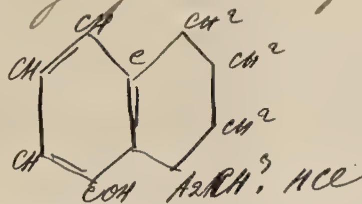
C'est une combinaison de l'iode avec la thalline ou son sulfate ; dans ce dernier cas on peut la considérer comme une espèce d'hérapathite.

Elle contient son iode à l'état non substitué mais retenu par les valences supplémentaires de l'azote et se trouve en cela comparable à l'iodophénine.

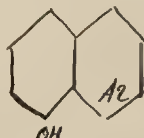
Elle se présente sous forme de poudre cristalline noire soluble dans l'alcool

Kairine.

Chlorhydrate d'orthoxy hydro methyl quinoleine.



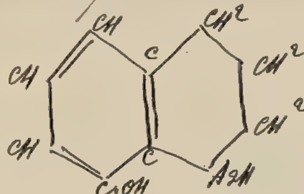
Ce corps isomerique de la thalline se prepare d'après O. Fischer (1) en partant de l'orthoxyquinoleine



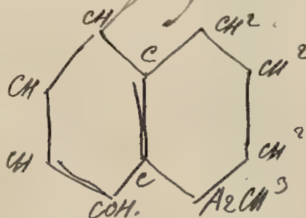
que l'on obtient d'après la methode de Skraup en partant de l'orthoamido et de l'orthonitro phénol.

La réaction s'écrit comme pour le ~~nitro~~ paraquinamirol.

L'oxyquinoleine fixe aussi 4 atomes d'hydrogène sous l'influence de l'étain et de l'acide chlorhydrique et donne une base secondaire, fusible à 121°-122°, inodore, l'orthoxytétra hydroquinoleine.



Cette base se combine avec l'iodure de methyle en donnant un iodomethylate que la soude décompose. La base méthylée est mise en liberté. C'est ~~La~~ l'orthoxy hydro methyl quinoleine.



Cette base est peu soluble dans l'eau, très soluble dans les alcalis en raison de sa fonction phenolique et aussi dans les acides en donnant des sels.

C'est le chlorhydrate de cette base qui constitue la Kairine $C^{10}H^{13}AzO.HCl$

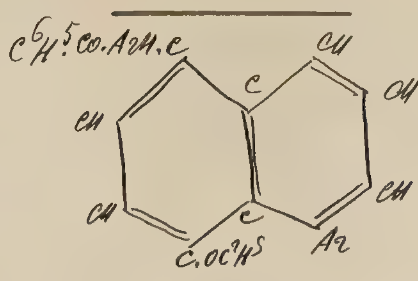
(1) Berichte 16. p. 712.

Propriétés — La Kairine cristallise avec une molécule d'eau qu'elle perd à 110°. Elle est très soluble dans l'eau et se présente généralement en beaux cristaux limpides, clinorhombiques, pouvant quelquefois être teintés de violet (par suite d'une légère oxydation)

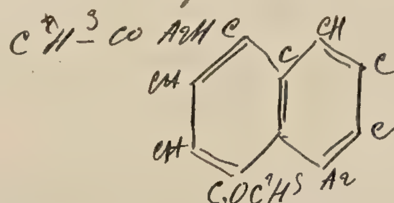
Ce sel donne avec le perchlorure de fer une coloration violette instantanée, mais devenant rapidement brune.

Avec un excès de perchlorure de fer et des solutions concentrées il se produit un précipité brun noir. Le bichromate de potasse donne avec la Kairine une coloration intense et il se sépare au bout de peu de temps un pigment violet qui se dissout en mauve dans l'alcool.

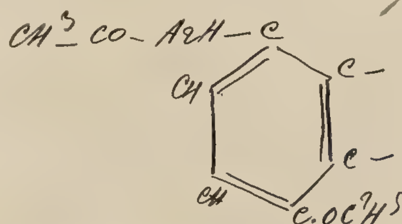
Analgène.



Ce nom a désigné d'abord, l'orthoxy-éthyl-ana-acétylamidoquinoléine.



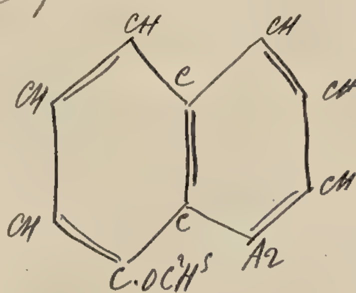
C'est un type de corps fait d'avance dans le but que les groupements qu'il contient lui donneront telle ou telle propriété. Ici se trouvent réunies à la fois les propriétés quinoléiques (antipyrétiques) et celles de la phénacétine elle même, le groupe



étant la phénacétine dont deux hydrogènes manquent.

Pour arriver à la molécule compliquée de l'analgène on part de l'orthoxyquinoléine qui est aussi le pivot de la Kairine.

On l'éthérifie comme un simple phénol en la traitant par le bromure d'éthyle en présence de la soude alcoolique, et on obtient l'ortho-éthoxy-quinoléine (1)

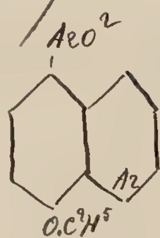


Le rendement est presque théorique, on obtient 110 parties d'éther pour 100 p. de phénol employé

(1) Procédé Fischer et Redall.
Berichte. 1881. p. 2170.

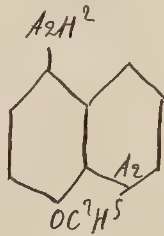
On le nitre ensuite en lui ajoutant lentement et en refroidissant constamment 4 à 5 fois son poids d'acide nitrique fumant, et lorsque la réaction est effectuée on l'achève en chauffant au bain marie.

La nitration se fait en position ana



Il se forme en même temps une petite quantité de dérivés dinitrés. Pour en séparer le mononitrodérivé, on ajoute un peu d'eau qui les précipite et on filtre. L'addition d'une nouvelle quantité d'eau précipite l'azotate d'ana-nitro-orthéthoxy-quinoléine, qu'on décompose par l'ammoniaque ou le carbonate de soude pour avoir la base qui se présente en aiguilles jaunes fondant à 128°.

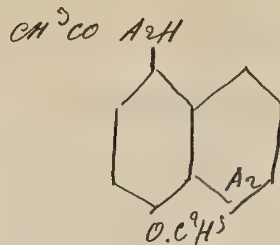
Sa réduction par le fer et l'acide chlorhydrique donne l'amido-quinoléine correspondante.



qui cristallise avec une molécule d'eau en lamelles jaunes fusibles à 80°. Anhydre, elle fond à 114°.

Ce corps sous forme de chlorhydrate est facilement acétylé par l'acide acétique, l'acétate de soude et l'anhydride acétique. Comme dans les amides les plus simples, le groupement CH^3-CO prend la place de l'hydrogène du groupe AzH^2. (1)

(1) Apoth. Zeitung 7. p. 142.



Plus tard ce corps fut remplacé par l'ortho-ethoxy-ana-benzoylamidoquinoléine dont la constitution est la même et qui en diffère seulement par remplacement du groupe acétyle par le groupe benzoyle (1)

Propriétés

L'analgène se présente sous forme de cristaux blancs fusibles à 208°, insolubles dans l'eau, difficilement solubles dans l'alcool froid, mais assez solubles dans l'alcool chaud.

En vertu de sa nature basique il peut donner des sels.

L'acide sulfurique étendu le colore en vert. Cette coloration disparait par l'ammoniaque qui donne un précipité soluble dans le chloroforme.

Introduit dans l'organisme il est détruit. Il y a séparation du groupe benzoyle qui s'élimine à l'état d'acide hippurique, le résidu est oxydé. L'urine prend alors une coloration rouge plus ou moins foncée due à l'action du dérivé amidé sur l'urine. On peut le prouver soit en ajoutant de l'éthoxyamido-quinoléine à de l'urine normale qui se teinte en rouge, soit en isolant ce composé amidé de l'urine après ingestion d'analgène.

Pour l'isoler, on additionne l'urine de soude étendue et on agite avec de l'éther, par évaporation de l'éther on obtient ce dérivé amidé qu'on peut caractériser de la

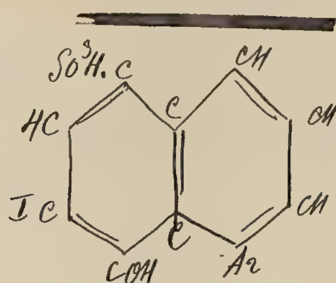
(1) C'est ce corps seulement qui se trouve dans le commerce sous le nom d'analgène. Ph. Zeitung 27. p. 695.

A une partie de ce résidu on ajoute du chlorure de chaux ; on obtient une coloration rouge pourpre clair qui disparait graduellement par exposition à l'air, ou immédiatement par l'action de la chaleur.

L'autre partie est diazotée, puis additionnée de β naphtol sulfonate de ~~soude~~ potasse, on obtient une coloration rouge cerise sombre (1) (Les détails de cette manipulation sont les mêmes que pour la recherche de la Phénacétine)

(1) E. Jahn. B. Soc Chim t 14 p 479

Lorétine



Ce corps est à la fois une quinoléine sulfonée, iodée et phénolique (1)

Pour la préparer on part de l'acide oxyquinoléine sulfonique. On mélange poids moléculaires égaux de ce corps, de carbonate de potasse et d'iodure de potassium; on ajoute de l'eau et une quantité de chlorure de chaux correspondant à une molécule de chlore actif, puis on porte à l'ébullition.

Après refroidissement on ajoute la quantité strictement calculée d'acide ~~sulfurique~~ chlorhydrique pour mettre l'iode en liberté. Il se fait 95% (de la quantité théorique) d'iodoxyquinoléine sulfonate de chaux lequel se précipite sous forme d'une poudre jaune orangé presque insoluble dans l'eau.

On la recueille et on la décompose par l'acide chlorhydrique qui sépare l'acide brut. On purifie ce dernier en le transformant en sel alcalin qu'on décompose par les acides dilués.

Lorsque la solution du sel alcalin est concentrée, qu'on ajoute l'acide à chaud et qu'on laisse refroidir on obtient l'acide sulfonique en gros cristaux jaunes.

Si la solution est très diluée le frottement est quelquefois nécessaire pour faire cesser la sursaturation; il se précipite alors des belles lamelles brillantes.

(1) Journ. de Ph. et de Ch. 29. p. 71.

Propriétés — Ce corps ressemble comme couleur à l'iodoforme, mais il est inodore.

Il est très peu soluble dans l'eau et l'alcool.

Les acides chlorhydrique et sulfurique concentrés dissolvent facilement la lorétine; étendus il ne la dissolvent qu'à faiblement à chaud.

Chauffée, la lorétine commence à brunir vers 90°, à une température plus élevée elle se décompose en donnant des vapeurs violettes d'iode; à 280° la décomposition est totale.

Grace à sa fonction sulfonique elle donne facilement des sels avec les alcalis; Les sels alcalino-terreux s'obtiennent par double décomposition.

Ces sels sont jaune-orangé

Elle peut aussi donner des sels basiques par la fonction phénolique.

Les sels neutres s'obtiennent à l'aide des carbonates; les sels basiques au moyen des oxydes.

La lorétine et ses sels neutres donnent avec le perchlorure de fer une coloration verte extrêmement intense.



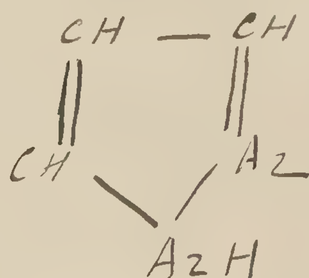
Diazols –

Diazols.

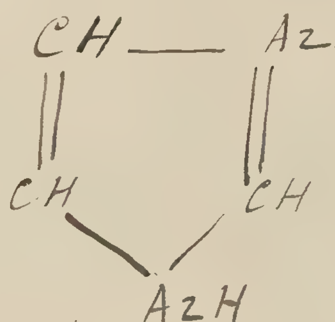


Les diazols se divisent en deux groupes :

1° Les pyrazols ou diazols 1-2 et leurs dérivés :



2° Les glyoxalines ou diazols 1.3 et leurs dérivés :



Parmi les pyrazols les corps qui sont employés comme médicaments sont :

l'analgésine ou antipyrine
les chloral-antipyrine
la salipyrine
l'iso-antipyrine
la tolypyrine
le tolysal

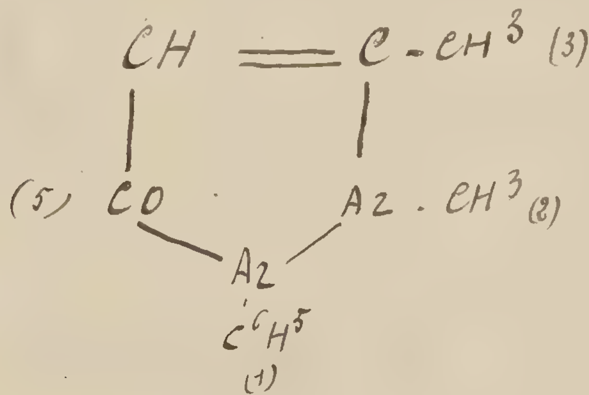
Deux seulement l'antipyrine et la salipyrine ont trouvé place au Supplément du Codex.

Dans le second groupe on n'a préconisé qu'un seul produit comme médicament :

la lysidine ou méthylglyoxalidine.

Analgésine -

Antipyrine - Diméthyloxyquinizine
Oxydiméthylquinizine.
Phényldiméthyl pyrazolone 1.2.3.5



Cette substance a été découverte en 1883 par Knorr en faisant réagir l'iodure de méthyle sur le produit de condensation de l'éther acétyl-acétique avec la phénylhydrazine (1) Voici comment il opérait :

A 125 parties d'éther acétylacétique il ajoutait 100 gr. de phényl-hydrazine, séparait l'eau qui se formait, puis chauffait au bain marie pendant 2 heures, c'est à dire jusqu'à ce que le produit de condensation versé dans l'éther s'y solidifiât complètement. La masse encore chaude et fluide était ensuite versée dans un peu d'éther et triturée pour lui soustraire la matière colorante ; la masse blanche cristalline ainsi obtenue, constitue ce que Knorr appela d'abord la méthyloxyquinizine puis plus tard phényl-méthyl-pyrazolone. C'est cette substance qui traitée par l'iodure de méthyle donne l'antipyrine.

(1) Berichte t 16 p 2597 ; 17. p 549

Pour cela on chauffe poids égaux des deux corps et d'alcool méthylique en autoclave à 100°. On reprend le produit, on le décolore par l'acide sulfureux, on distille l'alcool et on précipite par la soude pour décomposer l'iodhydrate de la nouvelle base. Il se sépare une huile qui, cristallisée dans l'éther, est l'antipyrine fusible à 113°.

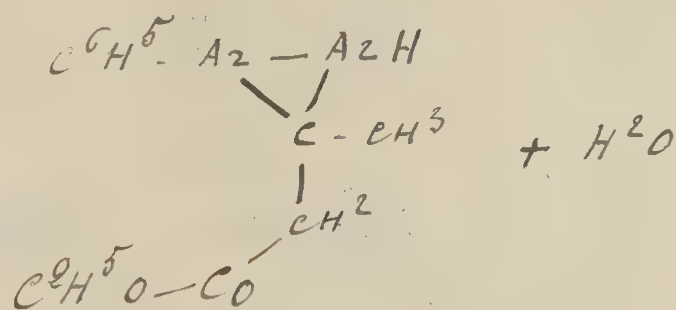
Avant d'étudier quelques autres modes de formation, nous allons donner quelques détails sur les réactions qui se produisent dans cette préparation.

Les premières hypothèses que fit Knorr sur la constitution de l'antipyrine furent les suivantes :

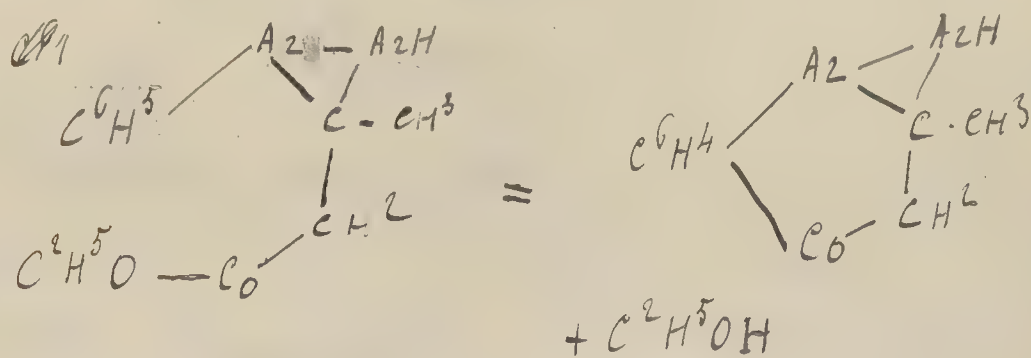
Par union de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique il se forme une hydrazone :



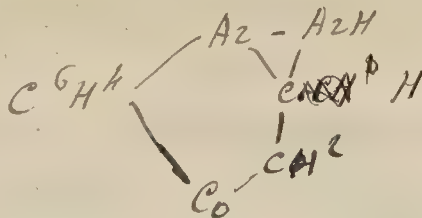
$$C^6H^5-AzH-AzH^2 + CH^3-CO-CH^2-CO^2C^2H^5 =$$



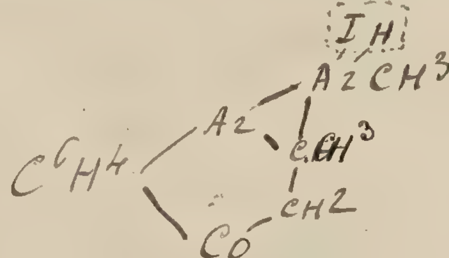
qui perd ensuite une molécule d'alcool et forme une base à deux azotes que Knorr appela méthyloxyquinizine, le mot quinizine désignant un nouveau noyau.



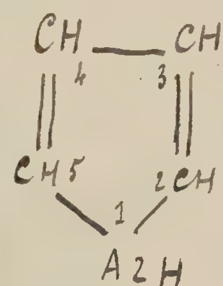
la quinizine étant



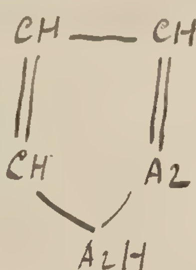
La méthyloxyquinizine par l'action de l'iodure de méthyle devient l'iodhydrate d'une base tertiaire la diméthyloxyquinizine



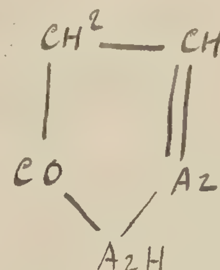
En cherchant à élucider plus profondément cette question, Knorr fut amené à considérer l'antipyrine comme l'iso-1-phenyl.2.3-diméthyl-pyrazolone. Pour comprendre cette dénomination il suffit de jeter les yeux sur les schémas suivants dont l'appellation est régie par certaines désinences conventionnelles:



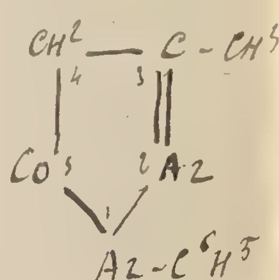
Pyrrol



Pyr-az-ol
[un Az remplace un CH]

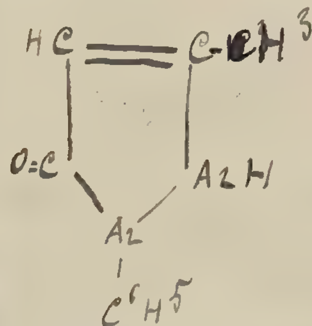


Pyrazol-one
[co fonction cétone]



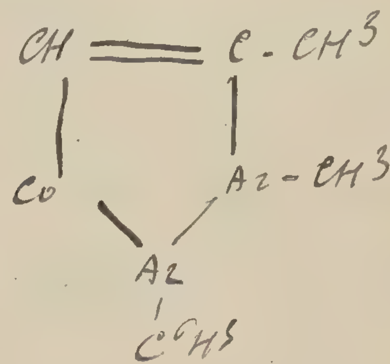
1 Phenyl-3 methyl. 5 pyrazolone.

Enfin la méthylation du second azote nécessitant le déplacement de la double liaison, on admet que le dernier corps s'isomerise et devient l'iso méthyl phényl pyrazolone.



Isométhylphenylpyrazolone

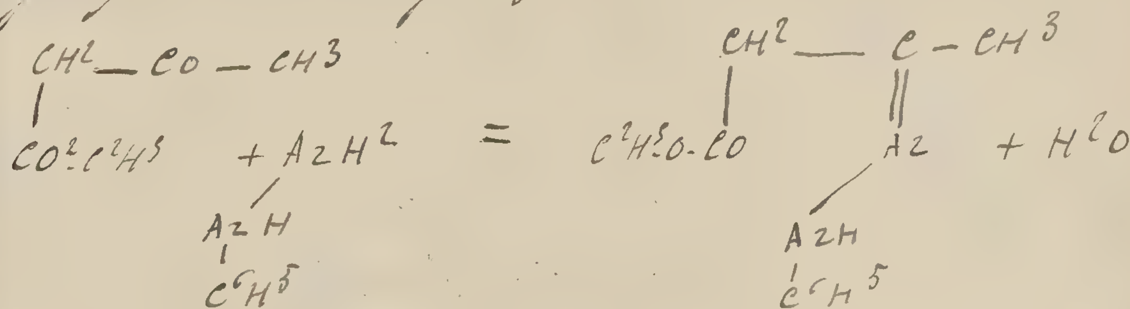
par méthylation devient.



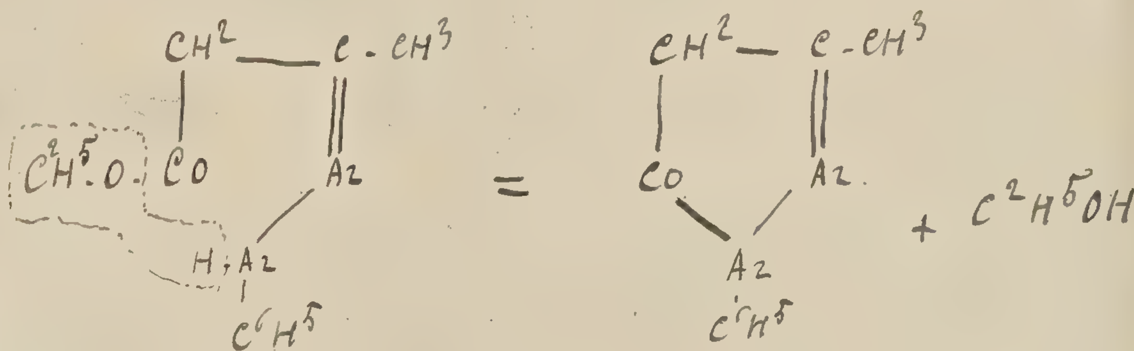
antipyrine

Il est facile de comprendre maintenant les réactions qui donnent naissance à l'antipyrine suivant le mode opératoire décrit :

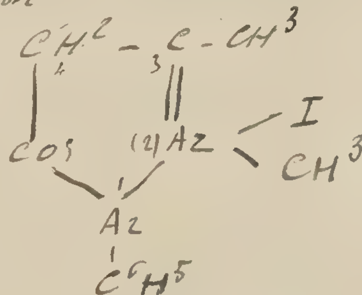
L'éther acétylacétique donne avec la phényl hydrazine une hydrazone



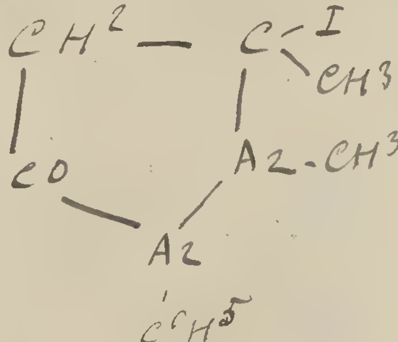
qui perd de l'alcool pour donner la phényl méthyl pyrazolone.



Ce corps traité par l'iodure de méthyle donne par addition

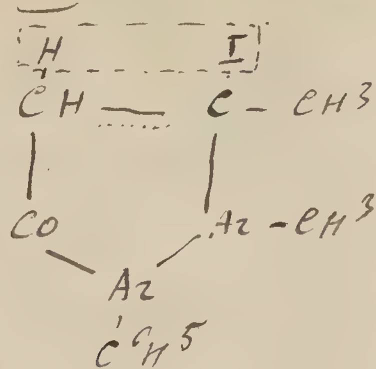


Il se fait alors une transposition moléculaire l'azote (2) qui était pentavalent, redevient trivalent et l'iode passe sur le carbone (3) (4). par suppression de la double liaison

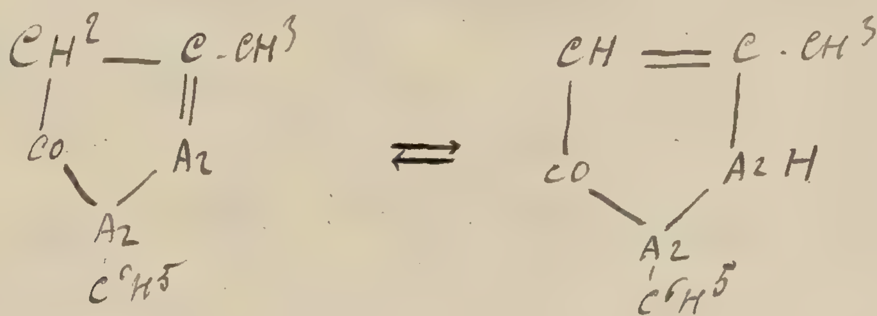


Ce dernier corps sous l'influence des alcalis perd I-H l'hydrogène étant emprunté au carbone (4) avec formation d'une double liaison entre (3) et (4)

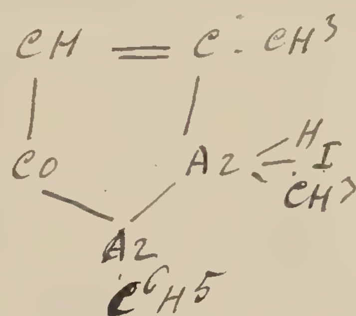
~~Il est aussi simple d'admettre que~~



Il est aussi simple d'admettre que la phénylméthylpyrazolone possède une formule tautomérique où l'azote devient secondaire et par conséquent méthylable



qui donne en présence de l'iodure de méthyle



Il n'y a plus qu'à enlever HI par les alcalis pour obtenir l'antipyrine.

D'autres synthèses de l'antipyrine ont été faites. L'une d'elles très élégante consiste à chauffer au bain d'huile à 140° un mélange en proportions équimoléculaires, d'éther phénylacétique et de méthyl.phényl hydrazine, aussi longtemps qu'il se dégage de l'eau et de l'alcool ; la masse fondue est épuisée par l'eau après refroidissement

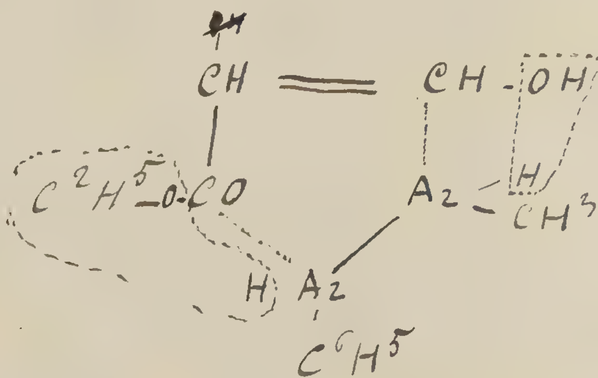
Elle se dissout presque entièrement et la solution aqueuse abandonne l'antipyrine (1).

Pour mieux voir cette réaction il n'y a qu'à remplacer la formule cétonique de l'éther acétylacétique par la formule tautomérique

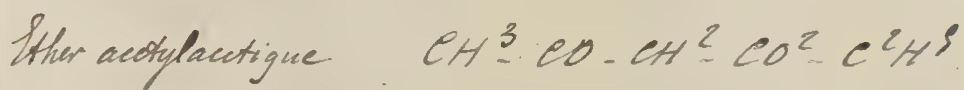


$$CH^3 - CH\text{-}OH = CH^4 - CO^2\,C^2H^5$$

Ce corps en réagissant sur la méthylphénylhydrazine symétrique donne directement l'antipyrine par perte d'une molécule d'eau et d'une molécule d'alcool



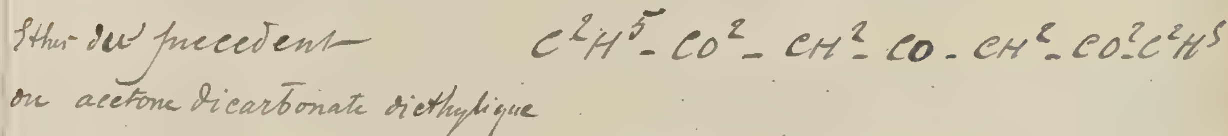
On peut encore la préparer au moyen de l'acétonedicarbonate diéthylique que l'on peut considérer comme l'éther éthylique de l'éther acétylacétique carbonique.



Ether acétylacétique $CH^3\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}CO^2\text{-}C^2H^5$



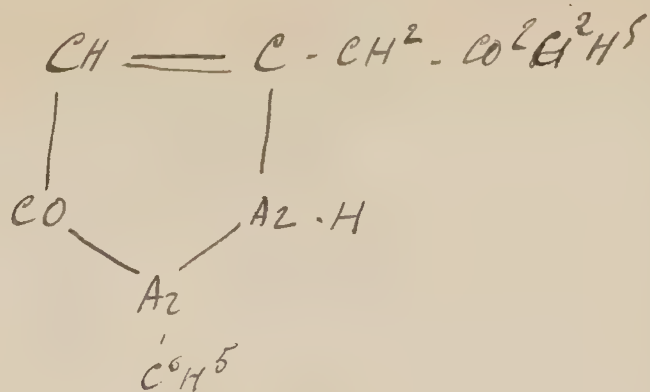
Ether acétylacétique carbonique $CO^2H\text{-}CH^2\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}CO^2\text{-}C^2H^5$



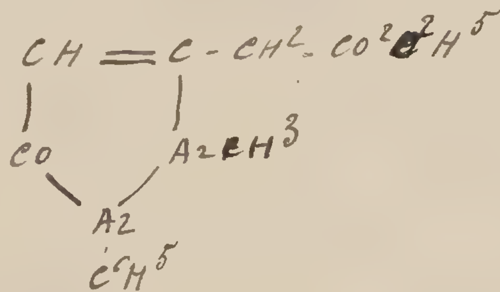
Ether du précédent $C^2H^5\text{-}CO^2\text{-}CH^2\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}CO^2C^2H^5$
ou acétone dicarbonate diéthylique

Quand on fait réagir ce corps sur la phénylhydrazine, il n'y a d'abord qu'un des groupes $CO^2C^2H^5$ qui réagit comme dans la préparation usuelle. On obtient ainsi une phénylméthylpyrazolone dont un atome d'hydrogène est remplacé par le groupe $CO^2C^2H^5$

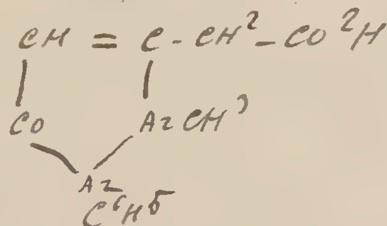
(1) Annalen 238. p. 137.



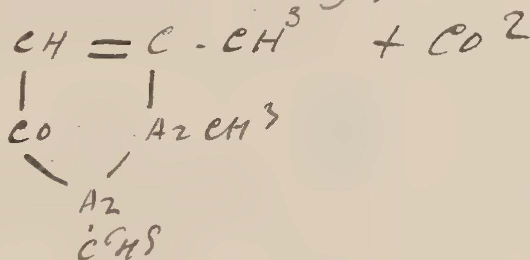
Ce corps traité par l'iodure de méthyle puis par un alcali donne



Pour passer de ce corps à l'antipyrine on commence par saponifier la fonction éther, on obtient le corps



qui perd facilement CO^2 sous l'influence de la chaleur pour donner l'antipyrine (1)



Préparation industrielle

Aujourd'hui dans l'industrie on prépare généralement l'antipyrine en introduisant dans un autoclave, à la fois l'éther acétylacétique, la phénylhydrazine, l'iodure de méthyle et la potasse en présence d'alcool. Les réactions se succèdent comme lorsqu'on les effectue séparément.

On décolore le produit obtenu à l'acide sulfureux et on le fait cristalliser dans le benzène ou le toluène

(1) Meister, Lucius et Brüning. Brevet allemand N° 32.277.

Propriétés -

L'antipyrine peut cristalliser en belles lamelles incolores et brillantes ou en cristaux volumineux, de saveur légèrement amère.

Elle fond à 113° en un liquide incolore, qui s'altère en distillant à la pression ordinaire, mais qu'on peut distiller dans le vide sans altération.

Elle est très soluble dans l'eau, (moins de 1 partie) l'alcool, le chloroforme, mais elle est insoluble dans l'éther de pétrole ainsi que dans le sulfure de carbone ; l'éther n'en dissout que ~~un~~ 1/50 de son poids.

Elle possède la curieuse propriété d'augmenter la solubilité des sels de quinine dans l'eau. Le Codex utilise cette propriété pour la préparation de la solution concentrée de chlorhydrate de quinine basique.

On la purifie facilement en la faisant cristalliser dans le benzène ou le toluène ce qui se fait d'ailleurs dans l'industrie et ce qui explique pourquoi certaines antipyrines mal séchées possèdent une odeur et une saveur désagréables.

On reconnait d'ailleurs les traces d'hydrocarbures en la dissolvant dans deux parties d'eau, le soluté doit être incolore, limpide et dépourvu d'odeur.

Quand elle est pure elle ne se colore pas à la lumière.

L'antipyrine n'est pas alcaline au tournesol et cependant elle donne des sels avec les acides. Généralement on prépare ces sels tels que le picrate, benzoate, salicylate en ajoutant à une solution aqueuse d'antipyrine, une solution aqueuse et bouillante de l'acide. Par refroidissement le sel se sépare cristallisé ou sous

forme d'huile, qui cristallise ensuite. Des cristallisations dans l'alcool et non dans l'eau, qui produirait une dissociation plus ou moins avancée, permettent de les purifier. (1) L'un de ces sels, la salipyrine sera étudiée plus loin.

Parmi les diverses réactions colorées auxquelles l'antipyrine peut donner naissance, le Codex en utilise deux : celle du perchlorure de fer qui donne une coloration rouge sang intense sensible au $\frac{1}{100\,000}$, mais disparaissant par addition d'acide sulfurique, et celle de l'acide nitreux qui produit une coloration verte sensible à $\frac{1}{10.000}$.

Ces deux réactions peuvent donner naissance à des produits absolument définis : on a préparé des combinaisons cristallisées de perchlorure de fer et d'antipyrine connues sous le nom de ferropyrines.

Le produit vert dû à l'action de l'acide nitreux peut être obtenu cristallisé quand on opère en solution concentrée. C'est la nitroso-antipyrine.

L'acide azotique donne par chauffe avec l'antipyrine une réaction très vive et le liquide se colore en rouge pourpre, mais la réaction est complexe et donne naissance à la nitroso et à la nitro antipyrine. (2)

L'antipyrine précipite en outre par le chlore, le brome, l'iode, le chlorure de chaux concentré, l'hypobromite de soude, le bichlorure de mercure

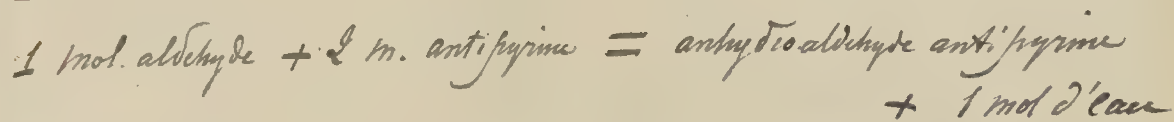
(1) Cusnati. Journ. Ph. et Ch. 25. p. 252
(2) Lindo. Chem. News 58. p. 51

le nitrate acide de mercure, les réactifs de Nessler, Draggendorf, Millon, Mayer, Marmé, bref avec presque tous les réactifs des alcaloïdes.

Nous avons vu que l'antipyrine donnait un dérivé nitrosé bien que n'étant pas d'après sa formule une base secondaire. Elle possède d'ailleurs une aptitude très grande à donner des combinaisons moléculaires et donne avec une foule d'autres médicaments, ~~sur~~ des incompatibilités sur lesquelles nous ne nous appesantirons pas davantage.

Rappelons ses combinaisons avec les aldéhydes: l'antipyrine se combine avec les aldéhydes, avec ou sans élimination d'eau. Dans ce dernier cas la combinaison est lâche et le produit peu stable jouit des propriétés de ses ~~[illegible]~~ composants. Quand il y a élimination d'eau il est plus difficile de dédoubler le produit en ses éléments.

On connaît des combinaisons de l'antipyrine avec les aldéhydes formique, éthylique, benzoïque etc (1) Ces corps se préparent en général en faisant agir la base sur l'aldéhyde en présence d'acide chlorhydrique concentré. il y a élimination d'eau et le produit se forme suivant l'équation:



1 mol. aldehyde + 2 m. antipyrine = anhydroaldehyde antipyrine + 1 mol d'eau

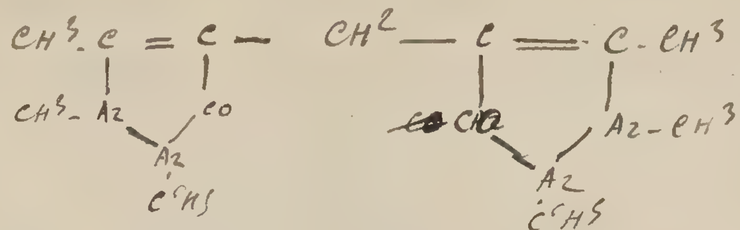
L'oxygène aldehydique disparaît pour donner de l'eau en enlevant un atome d'hydrogène à chaque molécule d'antipyrine.

M. Patein (2) suppose que c'est l'hydrogène du groupe CH qui s'en va et il représente la

(1) Knorr loc. cit.

(2) Soc. de Pharmacie. Mars 1897.

diantipyrine méthane par le schéma suivant



L'antipyrine peut aussi se combiner à une foule de phénols (Patein).

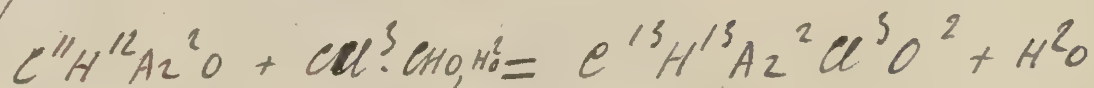
Chloral-antipyrine.

Le chloral donne avec l'antipyrine des produits tout différents suivant les conditions de la réaction.

Son action fut d'abord signalée par toute une série de pharmacologues qui constatèrent son incompatibilité avec l'antipyrine (Blainville, Bonnet etc). L. Reuter (1) confirma le fait, observa les caractères des cristaux obtenus, leur solubilité, et nota surtout la disparition des caractères de l'antipyrine et du chloral. La nouvelle substance était inodore, insipide, ne donnait plus de chloroforme par les alcalis à froid, ni de coloration rouge par le perchlorure de fer. Mais sous l'influence des alcalis à chaud on obtenait du chloroforme et l'antipyrine était régénérée au moins partiellement. L. Reuter appela le nouveau corps

trichloraldéhyde phényldiméthylpyrazolone,

et pour le préparer proposa de chauffer ensemble à 150° les composants, et de faire cristalliser le produit dans l'alcool.



$$C^{11}H^{12}Az^{2}O + CCl^{3}.CHO,H^{2}O = C^{13}H^{13}Az^{2}Cl^{3}O^{2} + H^{2}O$$

On voit qu'il y a bien élimination d'une molécule d'eau, mais l'hydrate de chloral la contenait. La combinaison se fait donc molécule à molécule, sans élimination d'eau empruntée à la molécule aldéhydique.

Le corps de M. Reuter fond à 186-187. et ne possède pas de propriétés physiologiques, celles-ci ayant disparu avec les propriétés chimiques des composants.

(1) Apoth. Zeitung. 25. p. 45 - 1890.

Tout autres sont les combinaisons étudiées par M.M. Béhal et Choay (1) qui ont préparé deux nouvelles combinaisons, nommées par eux mono et dichloral antipyrine d'après leur teneur en hydrate de chloral, la première représentant 1 mol. d'antipyrine pour 1 molécule d'hydrate, la seconde contenant 2 molécules d'hydrate. L'une et l'autre sont formées sans élimination d'eau.

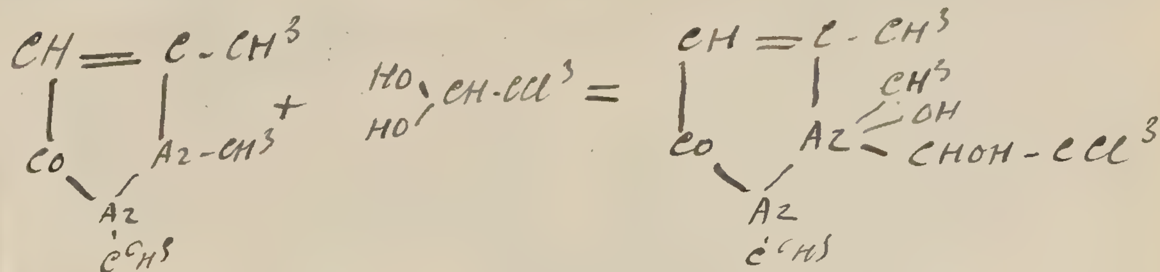
Pour préparer la monochloral-antipyrine on dissout 4,70 de chloral hydraté dans 5 d'eau et 5.30 d'antipyrine dans la même quantité du même dissolvant. On mélange les deux solutions et on abandonne à lui même le produit huileux qui se précipite. Il cristallise du jour au lendemain en octaèdres incolores, fusibles à 67°-68°: peu solubles dans l'eau. A 14°, 100 gr. d'eau n'en dissolvent que 7gr85 et cette solution possède les propriétés chimiques de ses composants: coloration rouge sang par le perchlorure de fer, réduction de la liqueur de Fehling et formation facile de chloroforme par les alcalis.

Le monochloral antipyrine possède d'après M Bardet des propriétés hypnotiques et sédatives puissantes. On l'emploie en médecine sous le nom d'hypnal.

Considérant que la monochloralantipyrine donne un dérivé acétylé, M.M. Béhal et Choay sont portés à penser que la molécule aldéhydique s'est portée sur l'un des azotes et qu'en

(1) Journ. de Ph. et de Ch. (5) 21. p. 539

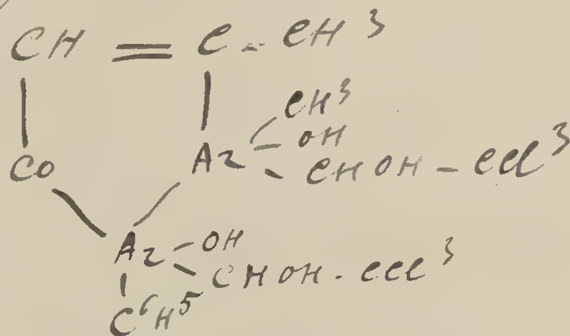
raison du caractère électronégatif du chloral, c'est l'azote méthylé qui a été attaqué. Ils formulent la constitution de ces corps comme il suit :



C'est une espèce d'hydrate d'ammonium quaternaire.

Chauffé au dessus de son point de fusion il perd une molécule d'eau et donne précisément le corps de M. Reuter.

Si dans la préparation ci-dessus on opère avec un excès de chloral en solution concentrée, on observe encore la formation d'un corps huileux qui ne tarde pas à cristalliser ; ce nouveau composé contient deux molécules de chloral contre une d'antipyrine et fond comme le précédent à 67-68°. On lui attribue une formule analogue à celle du précédent, la deuxième molécule de chloral s'étant fixée sur l'azote phénylé.



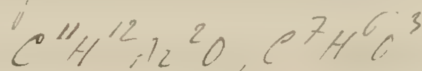
Mais comme cet azote est moins basique que le précédent la combinaison est moins stable et l'eau la dissocie d'autant plus que la solution est plus diluée. De là la nécessité de le préparer en solution concentrée. Comme le précédent il possède les propriétés de l'antipyrine et du chloral.

Salicylate d'analgesine.

Salipyrine.

Parmi les sels d'antipyrine seul le salicylate a pris place au codex.

Spica la prépare en ajoutant peu à peu à la solution aqueuse bouillante d'une molécule d'antipyrine une molécule de salicylate de soude également en solution dans l'eau. Quand les solutions sont diluées le liquide se trouble par le refroidissement et laisse cristalliser la salipyrine; si au contraire les solutions sont concentrées elles troublent immédiatement et il se sépare une huile jaune qui cristallise par le refroidissement c'est la salipyrine. Elle possède la formule suivante :



$C^{11}H^{12}N^2O, C^7H^6O^3$

M. Patein a montré que l'action liquéfiante du salicylate de (1) soude sur l'antipyrine ~~est~~ à froid est due non pas à un déplacement de la soude par l'antipyrine, ce qui conduirait à la négation même du mode de dosage de Altschul donné plus loin, mais simplement à la combinaison des deux corps sous une forme extrêmement lâche, dissociable même par le chloroforme. Cette combinaison inaltérable en tube scellé se liquéfie à l'air parce qu'elle en attire l'humidité mais elle devient solide dans le vide sec par perte d'eau. De plus jamais la réaction ne devient alcaline.

Lüttke qui la prépara le premier l'obtenait en chauffant au bain marie poids moléculaires égaux des deux composants acide salicylique et antipyrine en ajoutant ou non un peu d'eau.

(1) Soc chim t 15 p 847.

Les deux composants fondent et donnent une huile qui cristallise par refroidissement. On la purifie par cristallisation dans l'alcool.

On peut l'obtenir directement en beaux cristaux en mélangeant des solutions éthérées d'acide et de base. La salipyrine peu soluble dans l'éther se sépare alors lentement. On peut remplacer la solution éthérée d'antipyrine par la solution chloroformique (1)

Propriétés

Cette substance cristallise de ses solutions alcooliques en lamelles hexagonales, de saveur sucrée particulière, fusibles à 91°5.

Elle est peu soluble dans l'eau, l'éther, soluble dans l'alcool, le benzène et le chloroforme.

L'eau en dissout 1/200 à 15° et 1/25 à l'ébullition. Ces solutés rougissent le tournesol et en les traitant par les acides et les bases on en sépare l'acide salicylique et l'antipyrine.

La salipyrine se colore en violet par le perchlorure de fer, comme le fait l'acide salicylique.

L'essai du Codex consiste à dédoubler la salipyrine en ses composants par des réactifs appropriés et à constater l'identité des produits obtenus. L'éther agité avec la salipyrine en présence d'un alcali enlève l'analgésine, en présence d'un acide il s'empare de l'acide salicylique; on peut vérifier les points de fusion de ces corps 158° pour l'acide salicylique, 113° pour l'antipyrine. On peut même peser les produits d'évaporation, on doit trouver 42.3 % d'acide et 57.7 % de base.

Altschul a proposé un autre essai qui est basé sur la non alcalinité de l'antipyrine à la phtaléine. Si le produit est pur 3gr 26 (1/100e de molécule) de

(1) Journ. de Ph. et de Ch. 22. p. 205

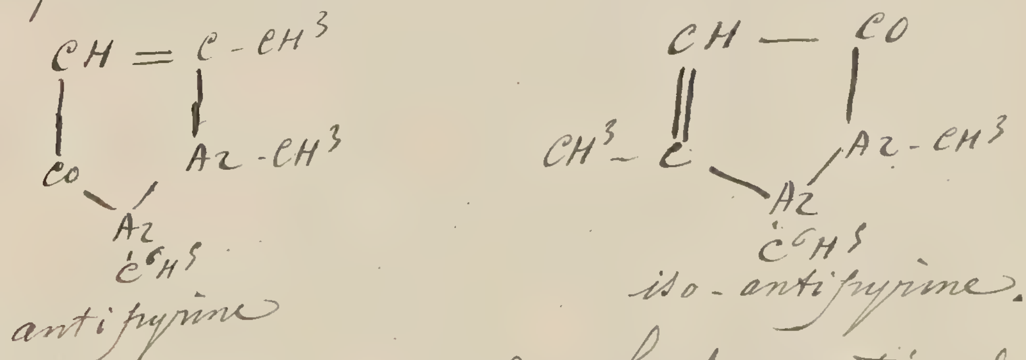
(2)

Salipyrine doivent saturer 1/100e de molécule de soude soit 10cc de soude normale de sorte que le nombre de 1/10e de centimètres cubes de soude employée représentent précisément la proportion en centièmes de salipyrine dosée. (1)

(1) Journ. de Ph. et de Ch. 25. p 253

Isoantipyrine.

Sous ce nom Lederer (1) a désigné une antipyrine isomérique de l'antipyrine ordinaire. Les formules comparées de ces deux corps sont :



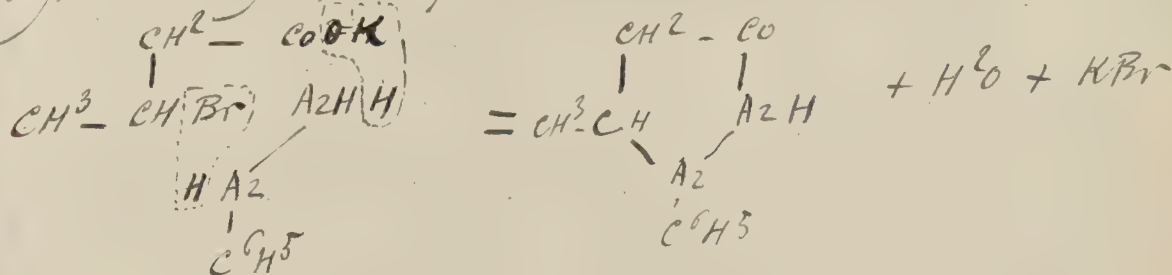
Le mécanisme de la préparation de ce corps est un peu différent de celui qu'on a décrit pour l'antipyrine.

On part du bromobutyrate de potasse

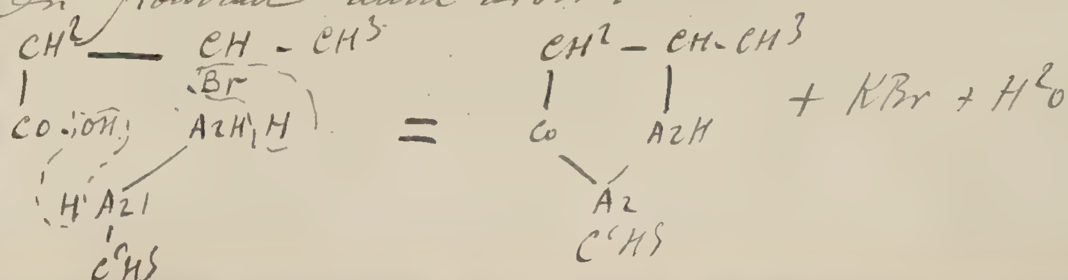
$CH^3 - CHBr - CH^2 - CO^2K$.

Dissous dans 2 p. 1/2 d'eau, on y ajoute de l'acétate de soude et de la phenylhydrazine et on abandonne le tout à la température ordinaire.

On chauffe ensuite quelque temps au bain-marie; ~~l'ether~~ On enlève le nouveau produit par l'éther. C'est une phényl-methyl hydro-isopyrazolone. On peut voir en effet que l'acide oxybutyrique $CH^3 - CHOH - CH^2 - CO^2H$ qui correspond au bromodérivé employé, diffère de l'acide acétylacétique $CH^3 - CO - CH^2 - CO^2H$ par deux atomes d'hydrogène en plus. L'union se faisant avec la phenylhydrazine sans oxydation, ni réduction le nouveau corps est une hydropyrazolone. La réaction se passe d'après l'équation suivante :



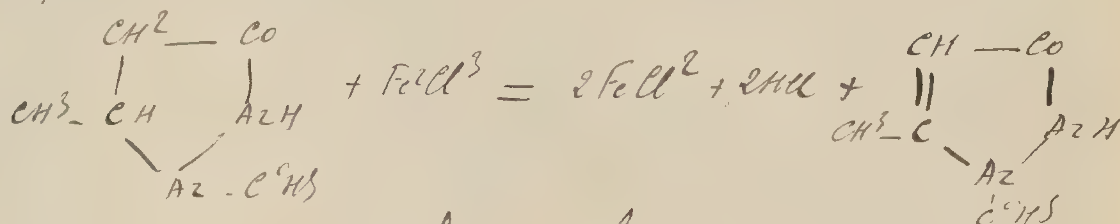
On pourrait aussi avoir :



(1) Ph. Zeit. 1892 - p. 176

Mais ce dernier corps par perte de H^2 puis méthylation donnerait précisément l'antipyrine. Or on n'en obtient pas. L'auteur adopte donc la première équation.

– Pour passer à la phényl-méthyl iso pyrazolone on oxyde le corps obtenu par le perchlorure de fer en solution aqueuse étendue. On a



Ce corps méthylé à l'azote secondaire donne la nouvelle antipyrine ou

1 phényl-2.5. diméthyl iso (2) pyrazolone.

Chose remarquable cette iso-antipyrine présente la plupart des propriétés de l'antipyrine. Ce sont des cristaux incolores, fondant à 113°, comme l'antipyrine, très solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, soluble à chaud dans le benzène et le toluène.

Les solutions alcalines concentrées la précipitent de ses solutions aqueuses sous forme d'une huile soluble dans l'éther.

Cependant elle diffère de son isomère sur plusieurs points :

Son salicylate est difficile à obtenir cristallisé

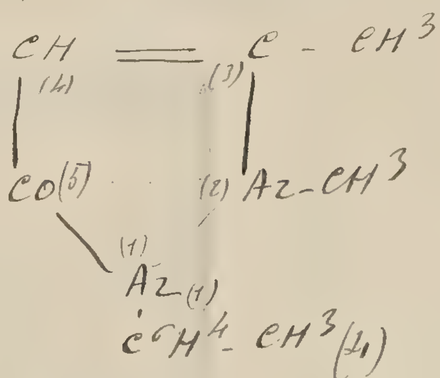
Le picrate fond à 168° alors que le picrate d'antipyrine fond à 188°.

Le dérivé nitré se présente en aiguilles vert-mousse détonnant à 155° tandisque la nitroantipyrine est vert clair et ne détonne qu'à 195°.

L'isoantipyrine possède les propriétés physiologiques de l'antipyrine.

Tolypyrine -

Tolyl-diméthyl-pyrazolone ;
Para-metho-phényl-diméthyl-pyrazolone
Tolu-di-méthyl oxy quinizine



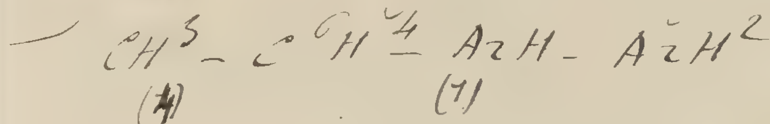
D'après sa formule ce corps diffère de l'antipyrine en ce qu'un atome d'hydrogène du groupe phényle est remplacé par un méthyle.

Sa préparation est calquée sur celle de l'antipyrine. Au lieu de partir de la phényl hydrazine



$C^6H^5 - AzH - AzH^2$

on part de la para metho-phényl hydrazine



$\underset{(4)}{CH^3} - C^6H^4 - \underset{(1)}{AzH} - AzH^2$

qu'on obtient par réduction du diazoïque de la paratoluidine.

Les transformations successives sont les mêmes que dans la préparation de l'antipyrine. On obtient d'abord la para tolyl méthyl pyrazolone, puis la para tolyl di méthyl pyrazolone autrefois appelée par Knorr, la tolu diméthyl oxy quinizine.

Les réactions de la tolypyrine avec le perchlorure de fer et l'acide azoteux sont les mêmes que celles de l'antipyrine.

Mais entre les deux homologues il existe quelques différences mises en relief dans le tableau suivant.

	Tolypyrine	Antipyrine
Point de fusion	137°	113°
Solubilité dans l'eau à 15°	1/14	1/1
Solubilité dans la soude à 15%	faible	assez grande

Enfin le mélange des deux corps : tolypyrine et antipyrine fond beaucoup plus bas : à 94° pour 10, 20 et 50% de tolypyrine. Au dessus de cette dose, le point de fusion se relève tout en restant inférieur à 137°.

Cette particularité permet de reconnaître dans la tolypyrine l'addition d'antipyrine, ou réciproquement

(1) Pharm. Zeit. 1893. p. 192

Tolysal.

Salicylate de tolypyrine.

Ce corps s'obtient comme la salipyrine soit au moyen du salicylate de soude, soit au moyen de l'acide salicylique en partant de la tolypyrine.

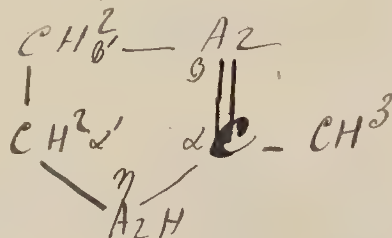
Il possède les propriétés générales de la salipyrine.

Il se présente en cristaux petits, incolores, fusibles à 101°, peu solubles dans l'eau, mais facilement solubles dans l'alcool et l'éther acétique.

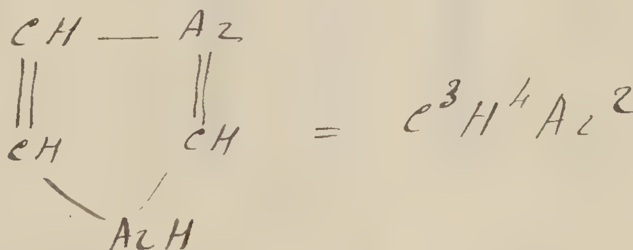
Sa saveur est âcre et amère, beaucoup plus désagréable que celle de la salipyrine.
Il est d'ailleurs peu employé.

Lysidine -

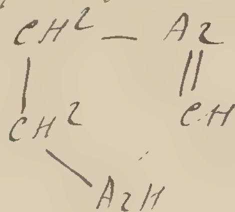
Méthylglyoxalidine.



On sait que la glyoxaline, dérivé ammoniacal du glyoxal a pour formule



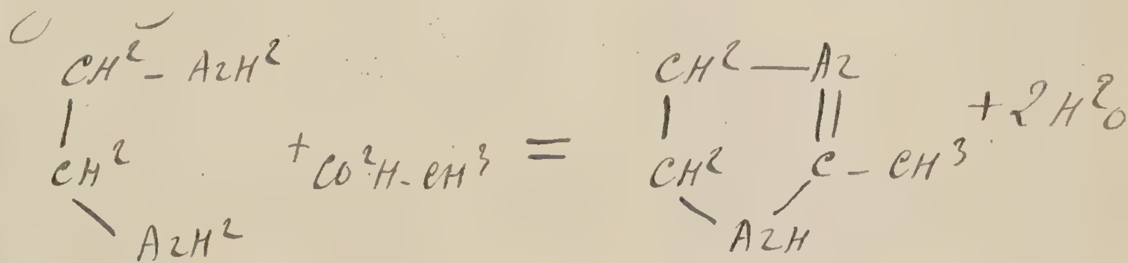
On donne le nom de glyoxalidine au dérivé dihydrogéné de la glyoxaline :



Ce corps peut être substitué dans des positions différentes. Celui qui nous occupe est de son nom chimique.

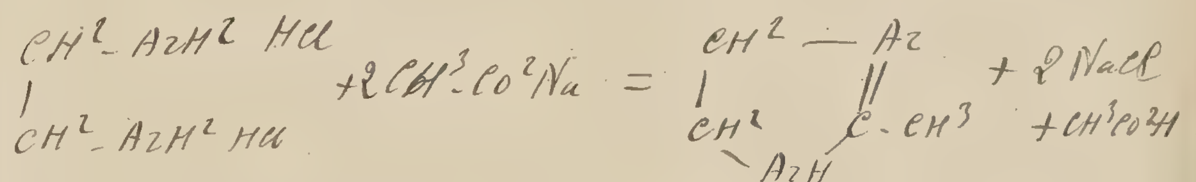
α méthyl α'β' dihydro β pyrazol

On obtient la lysidine en partant de l'éthylène diamine et de l'acide acétique; il y a départ de deux molécules d'eau.



Selon Ladenburg (1) le meilleur moyen d'effectuer cette réaction est de partir du chlorhydrate d'ethylène diamine et de l'acétate de soude. On distille ce mélange avec précaution, la base se dégage, on la rectifie et on la fait cristalliser.

La réaction se passe suivant l'équation suivante :



$$\begin{matrix} CH^2-AzH^2\,HCl \\ | \\ CH^2-AzH^2\,HCl \end{matrix} + 2CH^3-CO^2Na = \begin{matrix} CH^2 - Az \\ | \qquad \| \\ CH^2 - AzH - C-CH^3 \end{matrix} \begin{matrix} + 2NaCl \\ + CH^3CO^2H \end{matrix}$$

La lysidine est un corps fusible à 105° en un liquide bouillant à 195-198° déliquescent, très soluble dans l'eau l'alcool ; presque insoluble dans l'éther.

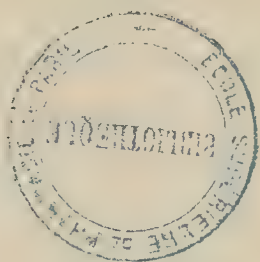
C'est une base monoacide qui donne des sels très bien cristallisés.

Son urate est extrêmement soluble et cristallise très facilement.

A 18° il se dissout dans 6 parties d'eau et c'est à cette circonstance qu'elle ~~doit~~ la lysidine doit son entrée dans l'usage médical où elle a été destinée à remplacer la piperazine dont l'urate n'est soluble que dans 50 parties d'eau.

(1) Berichte. 27. p. 2952.

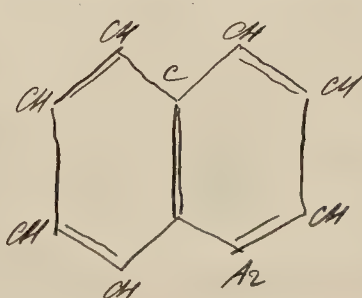
Quinoxaline.



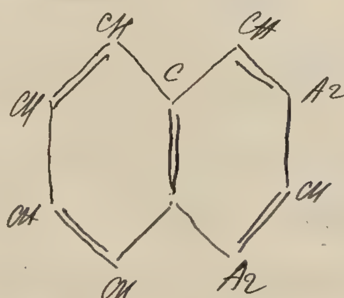
Chlorhydrate d'Orexine

Chlorhydrate de phényldihydroquinazoline ou de phényldihydrophénométadiazine.

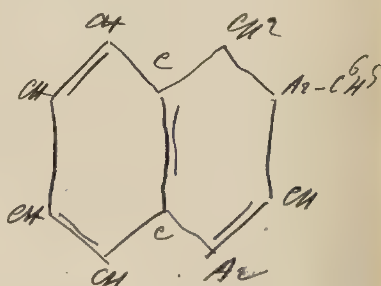
Le mot orexine vient d'orexis, appétit, par ce que ce médicament a été considéré comme capable d'activer les fonctions de l'estomac. Au point de vue chimique, c'est un dérivé de la quinazoline, corps qui présente par rapport à la quinoléine les mêmes relations que la pyrazine à la pyridine ; c'est-à-dire Az au lieu de CH. C'est ce que montrent les formules suivantes



quinoléine

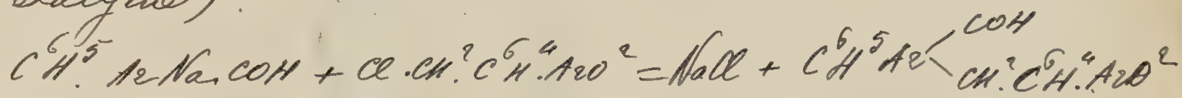


quinazoline



Dihydrophénylquinazoline

On obtient l'orexine par une suite de réactions assez compliquées dont le principe est dû à Paal et Busch. On prépare d'abord le dérivé sodé de la formanilide, comme celui de l'acétanilide c'est-à-dire en ajoutant du sodium à l'anilide dissoute dans le benzène. On obtient la formanilide sodée $C^6H^5.AzNa.CHO$ qui se sépare sous forme d'une masse blanche cristalline volumineuse. On introduit alors dans l'appareil où s'est fait la réaction un peu moins d'une molécule de chlorure de benzyle orthonitré $C^6H^4 \lt^{CH^2Cl\ (1)}_{AzO^2\ (2)}$. Une réaction très vive se produit dès que l'on chauffe ; après une demi-heure, elle est terminée ; il s'est fait du chlorure de sodium et le dérivé orthonitré de la benzylformanilide (réaction absolument parallèle à celle de l'exalgine).

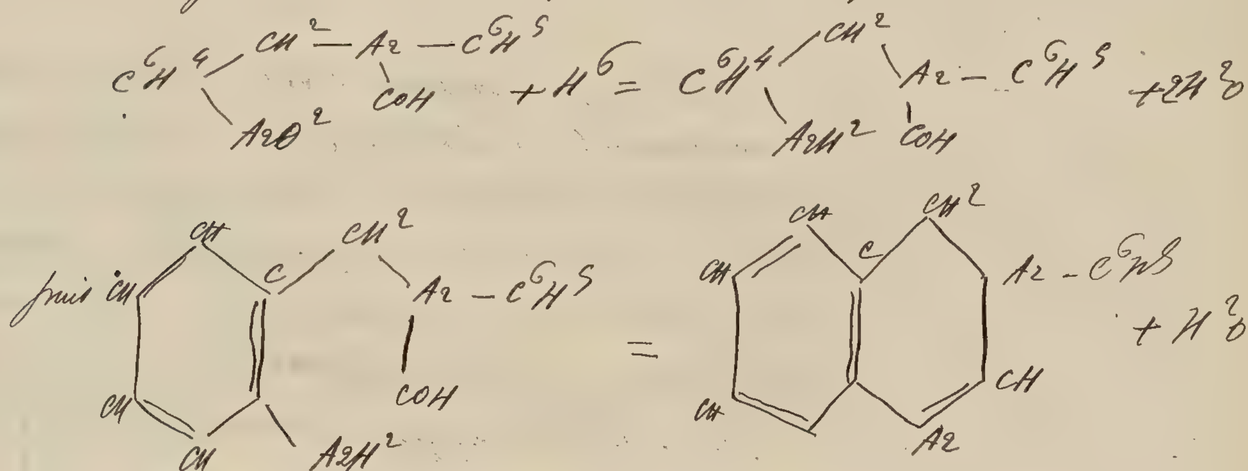


$$C^6H^5.AzNa.COH + Cl.CH^2.C^6H^4.AzO^2 = NaCl + C^6H^5Az \lt^{COH}_{CH^2.C^6H^4.AzO^2}$$

Pour isoler ce dernier corps on traite par l'eau qui dissout le chlorure de sodium et après avoir séparé la solution benzénique de la solution aqueuse on la soumet à la distillation dans un courant de vapeur d'eau qui entraîne le benzène et l'excès de chlorure de benzyle o. nitré

Le résidu épais, coloré en brun, mélangé avec un peu d'éther alcoolique se remplit de cristaux que l'on essore à la trompe et qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool. Ce corps fond à 77°.

Il n'y a plus qu'à le réduire pour obtenir la phényldihydroquinazoline ; la fermeture de la chaîne peut être interprétée de la façon suivante :



Cette réduction est vive. L'addition de soude au produit réduit en sépare la base qu'on enlève par l'éther. Elle cristallise en lames hexagonales rassemblées en petits mamelons. Elle est presque insoluble dans l'eau et les alcalis mais les acides minéraux, l'alcool, l'éther, le sulfure de carbone, le chloroforme, la benzine la dissolvent facilement. Elle fond à 95° et ne distille pas sans décomposition.

On l'emploie surtout à l'état de chlorhydrate. Ce sel cristallise facilement en aiguilles brillantes groupées radialement ; il contient 2Aq qu'il perd par chauffe ou dessiccation prolongée. Sa saveur est amère, avec arrière goût prononcé. Il est facilement soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Hydraté, il fond à 80° ; anhydre, il ne fond plus qu'à 221°.

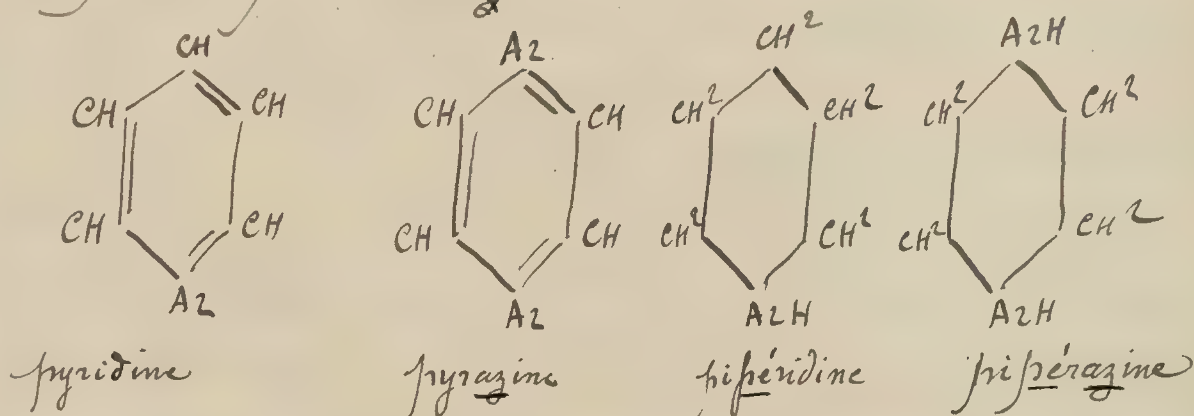
Groupe de la Pipérazine.



Pipérazine ~

Piperazidine, éthylène-imine, diéthylènediamine, diethylène-diamine, spermine, dispermine, hexahydropyrazine, hexahydro-γ-diazine.

La pipérazine tire son nom de ce fait qu'on peut la considérer comme le dérivé hexahydrogéné de la pyrazine, laquelle peut être considérée comme de la pyridine dont un CH est remplacé par un Az.



On convient avec Ladenburg que la syllabe „pé" placée après la première syllabe veut dire hexahydro. Cela rappelle les liens qui unissent la pyridine et la pipéridine, cette dernière étant l'hexahydro-pyridine. Le rapprochement des 4 figures ci dessus laisse voir le sens de ces appellations.

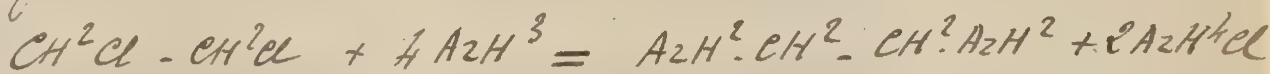
La pipérazine est connue depuis longtemps puisque S. Cloëz (1) l'obtint, en 1853, dans l'action du chlorure d'éthylène sur l'ammoniaque mais c'est à A.W. Hofmann (2) que revient l'honneur d'avoir établi la constitution de ce corps.

(1) ~~CR.~~ 1853 p. 213 L'Institut

(2) CR. 46. p. 255

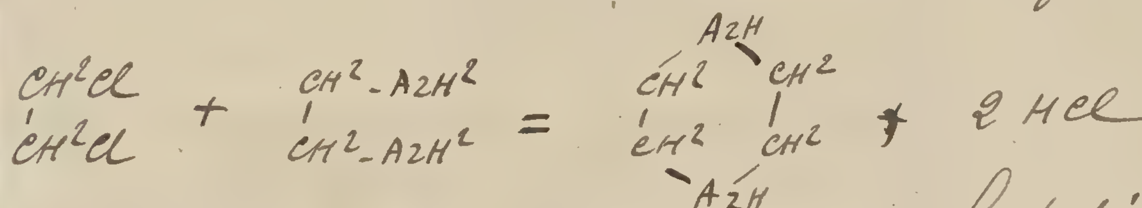
On l'obtient aussi en traitant le bromure d'éthylène par l'ammoniaque.

Le mécanisme de cette réaction est le suivant : dans une première phase, il se forme de l'éthylène-diamine :



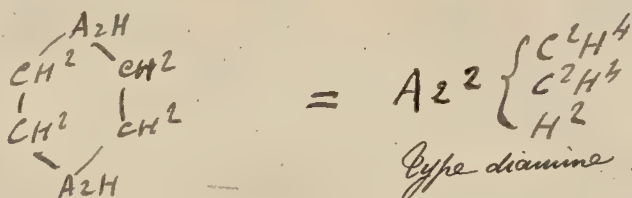
$CH^2Cl - CH^2Cl + 4 AzH^3 = AzH^2.CH^2 - CH^2.AzH^2 + 2 AzH^4Cl$

Dans une deuxième phase, la diamine réagit sur une nouvelle molécule de chlorure d'éthylène :



$$\begin{matrix} CH^2Cl \\ | \\ CH^2Cl \end{matrix} + \begin{matrix} CH^2 - AzH^2 \\ | \\ CH^2 - AzH^2 \end{matrix} = \begin{matrix} & AzH & \\ CH^2 & & CH^2 \\ | & & | \\ CH^2 & & CH^2 \\ & AzH & \end{matrix} + 2 HCl$$

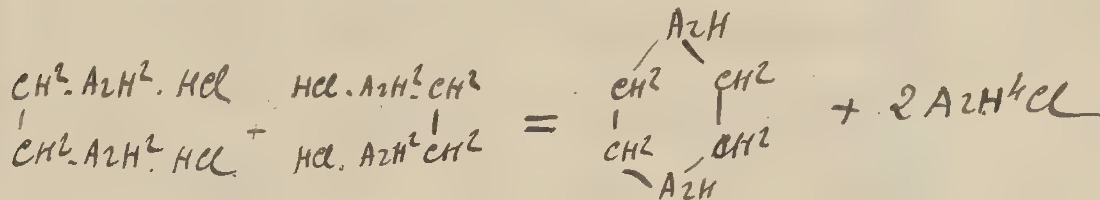
et en réalité on peut obtenir la pipérazine en partant de l'éthylène diamine et du chlorure ou du bromure d'éthylène. De là, le nom de diéthylène-diamine



$$\begin{matrix} & AzH & \\ CH^2 & & CH^2 \\ | & & | \\ CH^2 & & CH^2 \\ & AzH & \end{matrix} = Az^2 \begin{cases} C^2H^4 \\ C^2H^4 \\ H^2 \end{cases}$$

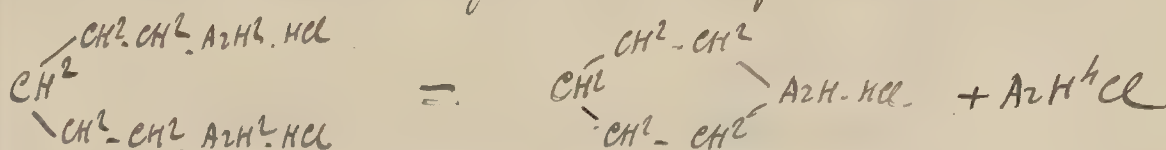
Type diamine.

Ladenburg (1) en chauffant le chlorhydrate d'éthylène diamine à 250° le transforma en un mélange de chlorhydrate de piperazine et de chlorhydrate d'ammoniaque



$$\begin{matrix} CH^2.AzH^2.HCl \\ | \\ CH^2.AzH^2.HCl \end{matrix} + \begin{matrix} HCl.AzH^2.CH^2 \\ | \\ HCl.AzH^2.CH^2 \end{matrix} = \begin{matrix} & AzH & \\ CH^2 & & CH^2 \\ | & & | \\ CH^2 & & CH^2 \\ & AzH & \end{matrix} + 2 AzH^4Cl$$

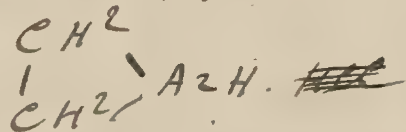
Tout d'abord, l'auteur ne reconnut pas qu'il avait obtenu la pipérazine, car d'autres diamines polyméthyléniques traitées de la même façon lui donnèrent des imines. ainsi la pentaméthylène diamine avait donné le chlorhydrate de pipéridine



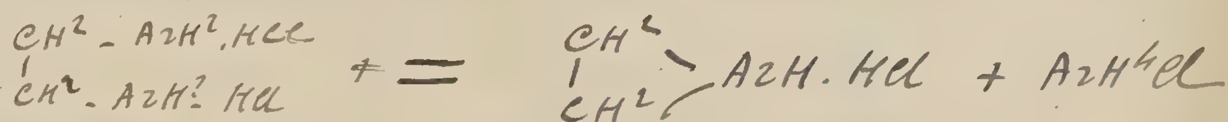
$$CH^2 \begin{matrix} CH^2.CH^2.AzH^2.HCl \\ CH^2.CH^2.AzH^2.HCl \end{matrix} = CH^2 \begin{matrix} CH^2 - CH^2 \\ CH^2 - CH^2 \end{matrix} AzH.HCl + AzH^4Cl$$

(1) Berichte 21. p. 758 et 2706

Comme à cette époque on attribuait à la spermine de Schreiner la formule C^2H^5Az et que le produit obtenu par Ladenburg offrait des propriétés physiques et chimiques et une odeur analogues, on donna à la soi-disant éthylène-imine le nom de spermine ~~au~~ laquelle on donna pour constitution



la réaction lui ayant donné naissance étant représentée par l'équation :

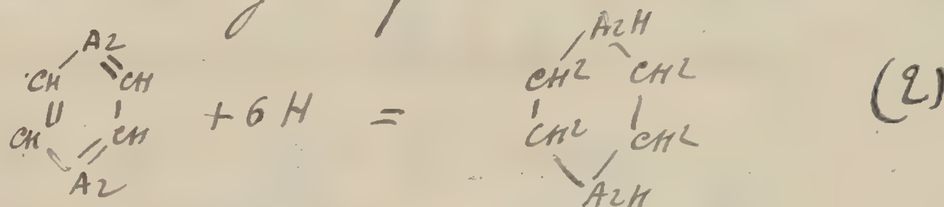


Le produit se trouva même, momentanément, avoir des propriétés extraordinaires, dont on chercha l'explication par des ~~plus~~ expériences physiologiques qui établirent qu'il favorisait les oxydations dans le sang.

Depuis on a reconnu que la spermine n'avait pas pour formule C^2H^5Az.

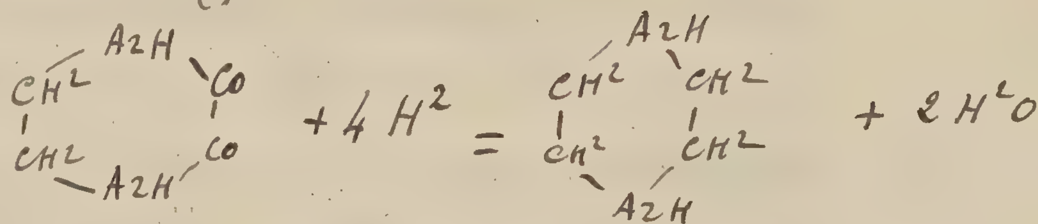
Plus tard Ladenburg et Abel (1) reconnurent que le produit obtenu par Ladenburg était le dimère de l'éthylène-imine C^2H^5Az, d'où les nouveaux noms de diéthylène-di-imine et de dispermine, qu'on donna encore à la pipérazine.

On obtient encore la pipérazine en réduisant la pyrazine par le sodium en présence de l'alcool. Il y a fixation de 6 atomes d'hydrogène



(1) Soc chim t. 1. (3me Ser) p. 389
(2) L. Wolf. Berichte t 26 p. 724.

On peut aussi réduire l'éthylène oxamide par le sodium et l'alcool ou le zinc en poudre et la soude. (1)



$$\begin{matrix} CH^2 - AzH - CO \\ | \quad\quad\quad\quad | \\ CH^2 - AzH - CO \end{matrix} + 4H^2 = \begin{matrix} CH^2 - AzH - CH^2 \\ | \quad\quad\quad\quad | \\ CH^2 - AzH - CH^2 \end{matrix} + 2H^2O$$

Ce sont là les principales circonstances de la formation. Il y en a d'autres mais elles sont trop nombreuses pour les rapporter toutes.

Toutefois la préparation de la pipérazine en tant que produit industriel est encore tenue secrète

Propriétés — La pipérazine forme facilement un hydrate très stable, qu'on ne peut déshydrater complètement que par le sodium : après cette purification elle forme un produit cristallisé fusible à 104°, bouillant à 145°-146, déliquescent.

Très soluble dans l'eau et l'alcool, elle est insoluble dans l'éther, mais celui-ci ne la précipite pas de ses solutions alcooliques.

Elle attire l'acide carbonique de l'air.

C'est une base énergique, diacide qui forme facilement de beaux sels.

Nous n'en retiendrons qu'un : l'urate.

L'urate de pipérazine est soluble dans 50 parties d'eau à 17°, c'est-à-dire 7 fois plus soluble que le sel correspondant de lithine (2) Aussi, si les autres propriétés si hautement vantées de la pipérazine se sont évanouies, celle qu'elle possède de dissoudre l'acide urique est encore utilisée

(1) Berichte - 26. Referate. p. 262. Brevet allemand. 66.461
(2) W. Majert et A. Schmitt Berichte. 23. p. 3723. Soc chim (3) t. 6 p. 50

et la fait employer à la place de la lithine dans les affections goutteuses.

Toutefois M. Mendelsohn. (1) a attiré l'attention sur ce fait que la pipérazine qui dissout si bien l'acide urique en solution aqueuse, devient rapidement un moins bon dissolvant si l'on ajoute de l'urine à la solution aqueuse. D'après lui 1 gr de pipérazine dans 100 gr d'eau additionnés de 5 gr d'urine perd 1/3 de ses propriétés dissolvantes. Avec 60% d'urine, celles-ci s'annulent. A plus forte raison, dit-il, doit elle être impuissante à dissoudre les calculs vésicaux qui contiennent outre l'acide urique, des matières organiques. Aussi considère-t-il la pipérazine comme un produit dépourvu de toute activité dissolvante.

La pipérazine ingérée (à l'état de sel en général) se retrouve en nature dans les urines, grâce à sa grande stabilité. Pour la rechercher on s'appuie sur la propriété qu'elle possède de donner avec l'iodure double de bismuth et de potassium un précipité caractéristique.

On opère de la façon suivante:

On ajoute de la soude à l'urine pour précipiter les phosphates; on filtre et on acidifie faiblement par l'acide chlorhydrique; on chauffe à 40° et on ajoute quelques gouttes de réactif, l'urine normale produit un précipité amorphe, qu'on filtre rapidement; s'il y a de la pipérazine, il se fait par refroidissement un précipité formé de fines

(1) Berlin. med. Wochenschrift. 1892. p. 384

aiguilles <u>écarlates</u>. La réaction est à la fois très sensible et très caractéristique.

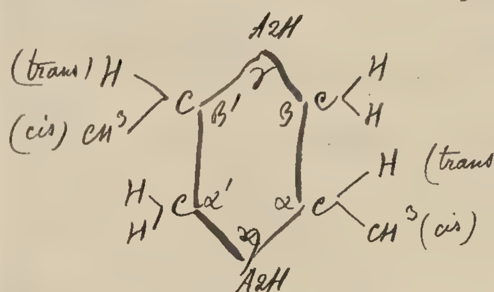
O. Schmidt et Wickmann (1)

(1) Berichte. 24. p. 3237

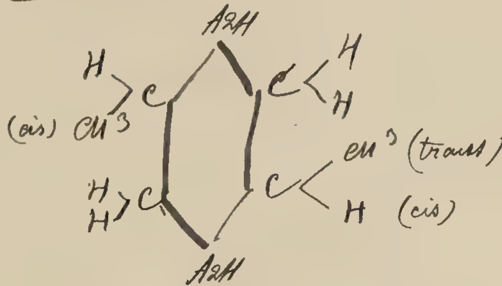
Lycétol –

Le lycétol est le tartrate de diméthylpipérazine.

Il existe deux diméthylpipérazines, isomères stéréochimiques, prévues par la théorie



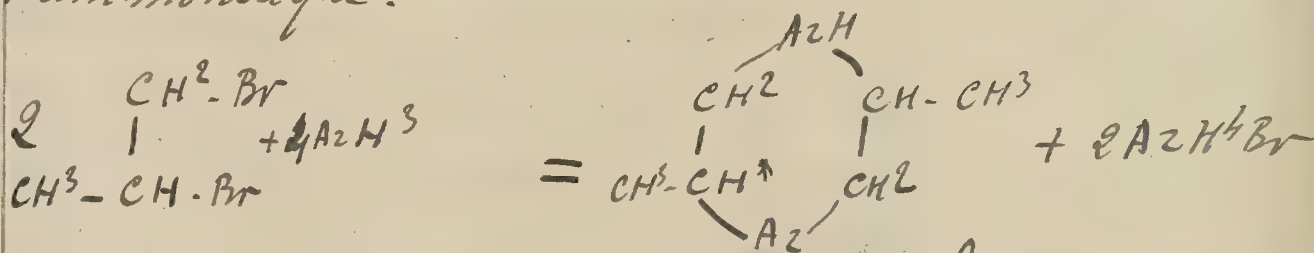
Isomère cis.



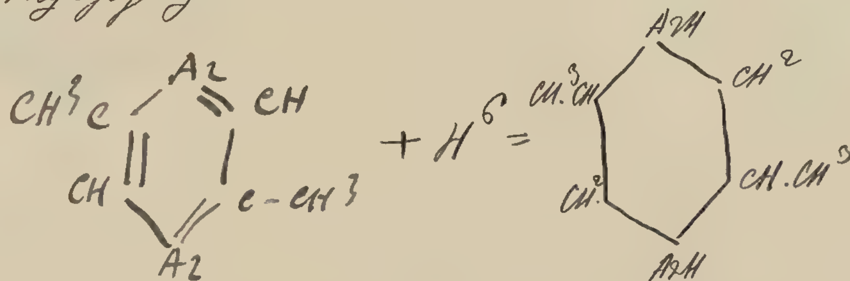
Isomère cistrans.

On les désigne par les lettres a et b et chacune deux doit être considérée comme une α β' diméthyl γ diazine hexahydrogenée (dans la nouvelle nomenclature)

La diméthylpipérazine n'est autre que la dipropylène diamine, qu'on peut obtenir au moyen du bromure de propylène et de l'ammoniaque.



On peut aussi l'obtenir en hydrogénant par le sodium et l'alcool l'α β' diméthyl γ diazine ou α β' diméthylpyrazine



On sépare les isomères par la solubilité différente de leurs chlorhydrates. Celle dont le chlorhydrate est le moins soluble et qu'on désigne

par a est la diméthylpipérazine employée.

La base libre n'est pas hygroscopique, comme la pipérazine.

Elle forme des cristaux incolores fusibles à 118°, très volatils, bouillant à 161.162.

On administre la diméthylpipérazine sous forme de tartrate ou lycétol.

Le tartrate a pour formule



$$C^6H^{14}Az^2, C^4H^6O^6 + 3H^2O$$

Il perd son eau de cristallisation, sur l'acide sulfurique.

C'est le lycétol anhydre qu'on livre au commerce ; c'est alors une poudre blanche anhydre, fusible à 243° (1) très-soluble dans l'eau et lui communiquant une saveur acidule très agréable qui rend facile l'administration de ce médicament. (E Stahr)

Il est employé concurremment à la pipérazine car il forme aussi un urate très soluble dans l'eau se présentant en petites aiguilles microscopiques.

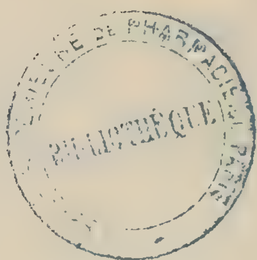


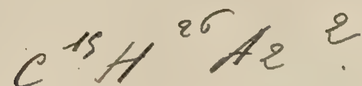
(1) Berichte t 24 p 4105 – Soc Chim (3) t X p 65

Alcaloïdes naturels



Spartéine.





$C^{15}H^{26}Az^2$.

Cet alcaloïde volatil a été retiré en 1853 par Stenhouse du Spartium scoparia, plante de la famille des légumineuses (1)

L'auteur de cette découverte opérait de la façon suivante :

On fait avec la plante une décoction qui se prend par le refroidissement en une gelée de couleur brun-verdâtre, composée principalement d'une matière colorante jaune contenant la scoparine, de la chlorophylle et de la spartéine.

On reprend cette gelée par de l'eau bouillante aiguisée d'acide chlorhydrique qui ne dissout que la spartéine, et précipite les matières colorantes et la gelée. La solution chlorhydrique concentrée est distillée avec un excès de soude caustique tant que le produit qui passe à la distillation possède une forte saveur amère.

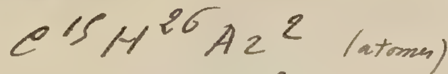
Ce produit saturé de sel marin, laisse surnager la spartéine qu'on rectifie à plusieurs reprises.

Stenhouse attribua à cette base la formule $C^{15}H^{13}Az$ (équivalents)

Gerhardt dans son traité de Chimie crut devoir rectifier cette formule et lui assigna la valeur $C^{16}H^{13}Az$. (En équivalents le carbone devant toujours être en nombre pair dans les ~~chimie~~ composés organiques.)

(1) Annalen 78 p. 15.

C'est Mills (1) qui en étudiant à nouveau cette substance lui donna la formule véritable



$C^{15}H^{26}Az^{2}$ (atomes)

en même temps qu'il démontrait la nécessité de la doubler.

Il extrayait la spartéine d'une façon plus avantageuse :

Il épuise immédiatement la plante par de l'eau acidulée par l'acide sulfurique, évapore cette solution et distille le résidu après addition de carbonate de soude, jusqu'à ce que le liquide distillé ne soit plus alcalin.

Il fait le chlorhydrate qu'il évapore à sec et distille ensuite sur de la potasse humectée d'un peu d'eau.

D'abord il passe de l'ammoniaque, puis la spartéine sous forme d'un liquide épais. Cette dernière est déshydratée par le sodium, à une douce chaleur et rectifiée dans un courant d'hydrogène, après avoir enlevé l'excès de sodium.

150 livres de plante donnèrent à Mills 22 cc. de spartéine.

Plus récemment, M. Houdé a employé une nouvelle méthode qui paraît donner de meilleurs rendements, puisque ce chimiste dit obtenir 3 gr de principe actif par Kilogr. de plante. (2). Voici son procédé :

On réduit en poudre grossière les feuilles et rameaux de la plante, on lessive par l'alcool à 60° jusqu'à ce que le liquide qui passe ne donne plus de précipité par le réactif de Bouchardat.

(1) Annalen. 125. p.71
(2) Journ. de Ph. et Ch (5) 13. p. 39

Les liqueurs alcooliques filtrées sont distillées dans le vide à basse température et le résidu est repris par une solution d'acide tartrique. On filtre de nouveau pour séparer une gelée brun-verdâtre composée principalement de Chlorophylle et de scoparine ; la solution acide, après avoir été additionnée de carbonate de soude est agitée à plusieurs reprises avec 5 à 6 fois son volume d'éther. On reprend la Spartéine à cet éther par une nouvelle solution d'acide tartrique, on alcalinise de nouveau la solution tartrique et on épuise à l'éther. Il faut renouveler ces opérations jusqu'à ce qu'on obtienne une solution éthérée incolore, qui par évaporation donne la Spartéine à l'état pur.

Propriétés. C'est une base liquide, incolore, plus dense que l'eau.

Elle possède une odeur pénétrante rappelant un peu celle de la pyridine, en même temps qu'une saveur amère.

Elle s'oxyde à l'air en devenant visqueuse

Elle bout à 287° à la pression ordinaire et à 180-181 sous 20mm.

Peu soluble dans l'eau, ~~la~~ elle se dissout bien dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, mais elle est insoluble dans la benzine et l'éther de pétrole.

Elle possède une forte réaction alcaline et émet assez de vapeur pour fumer au contact des vapeurs d'acide Chlorhydrique.

Ses sels ~~sont~~ précipitent par la potasse, l'ammoniaque ; les bicarbonates alcalins ne donnent pas de précipité à froid, à chaud on obtient un dépôt blanchâtre.

L'iodure de cadmium donne un précipité blanc caillebotté; le phosphomolybdate un précipité blanc soluble à chaud.

Elle donne un chloroplatinate très bien cristallisé.

L'iode en solution éthérée est décoloré par la spartéine. Il se forme un précipité noir qui lavé à l'éther puis dissous dans l'alcool bouillant donne par refroidissement des aiguilles vertes d'iodure de spartéine.

Le brome donne une masse résineuse, incristallisable.

Les acides chlorhydrique, sulfurique, azotique ne donnent pas de réactions colorées.

D'après M.M. Grandval et Valser (1) elle offre cependant une réaction sensible qui pourrait servir à la rechercher dans les expertises toxicologiques: Voici comment on opère:

Dans un verre de montre, on dépose une gouttelette de sulfhydrate sulfuré d'ammonium, et on introduit dans ce liquide un peu de spartéine, ou mieux une parcelle d'un de ses sels. Au bout d'un instant on observe une coloration rouge orangé persistante

La spartéine est une diamine tertiaire d'après Mills et Bamberger, car elle donne un iodéthylate de formule $C^{15}H^{16}Az^2 . 2C^2H^5I$

La constitution est encore inconnue et les travaux dans ce sens sont peu nombreux

On peut citer ceux de Ahrens (2) qui a obtenu une dihydrospartéine, base tertiaire et secondaire par l'action de l'étain et de l'acide chlorhydrique et une oxyspartéine

(2) Berichte 20. p. 2218

(1) Journ. de Ph. et de Ch. 14. p. 65.

fondant à 83°. 84° par l'action de l'eau oxygénée.

L'oxyspartéine donne des sels. (1)

Par une oxydation plus violente, Bamberger avait obtenu un acide pyridine-carbonique.

(1) Berichte 24. p. 1095

Sels de Spartéine.

Grandval et Valser de Reims ont étudié la spartéine au point de vue de sa basicité.

Le sulfate basique
$$(C^{15}H^{26}Az^2)^2 SO^4H^2$$
correspondant au sulfate de quinine basique ne cristallise pas, il forme une masse gommeuse soluble dans l'alcool. Si à cette solution alcoolique, on ajoute de l'éther, il se fait un précipité blanc, c'est du sulfate neutre ; il y a donc eu dissociation. On retrouve l'excès de spartéine dans la liqueur éthéro-alcoolique.

Le sulfate neutre se prépare facilement en ajoutant à une solution alcoolique de spartéine la dose théorique d'acide sulfurique. L'évaporation spontanée donne de gros cristaux rhomboïdaux à 4 molécules d'eau de cristallisation qu'ils perdent en devenant pulvérulents.

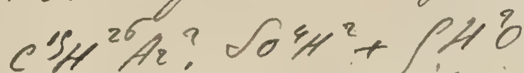
Quand on cherche à faire ce même sel avec une solution éthérée de spartéine qu'on neutralise par une solution alcoolique d'acide sulfurique employé en dose théorique, il se dépose non pas le sulfate neutre mais un sulfate suracide $C^{15}H^{26}Az^2 . 2SO^4H^2$, très hygrométrique et altérable.

Les autres sels de spartéine chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate peuvent s'obtenir cristallisés par saturation directe. Ici, ce sont les sels basiques $C^{15}H^{26}Az^2, RH$ qui sont les plus stables. Le bromhydrate et l'iodhydrate peu solubles peuvent, en outre s'obtenir par double décomposition entre le sulfate de spartéine en solution chaude et le

bromure ou l'iodure de potassium en excès. Par refroidissement les iodhydrate et bromhydrate cristallisent (Grandval et Valser, loc. cit.)

L'iodhydrate surtout est peu soluble et les pharmacologistes ont signalé des incompatibilités entre le sulfate de spartéine et l'iodure de sodium (1

Sulfate officinal. – Le Codex donne la formule suivante pour le sulfate de spartéine



$C^{15}H^{26}Az^2, SO^4H^2 + 5H^2O$

C'est donc un sulfate neutre hydraté.

Le Codex indique que ce sulfate cristallise soit anhydre soit avec 3, 5 ou 8 molécules d'eau. Le sel du Codex est-il celui de M.M Grandval & Valser?

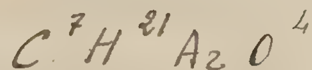
Ce sont des cristaux rhomboédriques volumineux, incolores, très solubles dans l'eau (2p) solubles dans 5 p. d'alcool et insolubles dans l'éther. Ils perdent 21 % d'eau à 110 et fondent alors à 138°

Le soluté est amer et lévogyre; un soluté aqueux à 5 % donne $\alpha_D = -21°6$. C'est la seule donnée que nous ayons sur le pouvoir rotatoire de la spartéine

D'après M. Marque on peut reconnaître le sulfate de spartéine en le mélangeant à 1/3 de son poids d'acide chromique et chauffant légèrement; la masse ne tarde pas à verdir par suite de la réduction de l'acide chromique et il se manifeste une odeur de cicutine très nette.

(1 N.R. t 7 p 368.

Cocaïne.



$C^7H^{21}AzO^4$

Le principal alcaloïde de la Coca, la Cocaïne est connue depuis ~~déjà~~ longtemps. Ce fut en 1859, que Niemann, de Vienne, découvrit, dans un échantillon de feuilles de Coca qui lui avait envoyé Vöhler, qui les avait reçues lui même de M. Scherzer alors établi au Pérou, un alcaloïde particulier qu'il appela **Cocaïne**.

Telle est l'opinion généralement adoptée, cependant M. Clément Loretti, ~~revendiq~~ professeur à la Paz (Bolivie) revendique pour sa ville, l'honneur de cette découverte : « J'ai, dit-il, trouvé à mon arrivée dans le modeste laboratoire de la Pharmacie et Droguerie bolivienne, des preuves irréfutables de ce fait, en prenant la direction de mon établissement. Par des papiers et des documents et par la substance elle même laissés par mon prédécesseur M. Enrique Pizzi, j'eus la preuve évidente que dès 1857 M. Enrique Pizzi était parvenu à isoler la Cocaïne. D'après les indications et sur les instances du célèbre voyageur naturaliste autrichien, M. Eschudy, avec qui il était en correspondance ; le fait me fut encore confirmé par ce dernier. (1)

Plus tard, Lassen et Vöhler reconnaissent dans la Coca la présence d'un second corps, l'[illegible]onine.

La cocaïne seule possède les propriétés physiologiques de la Coca, et c'est cet alcaloïde ou ses sels qu'on emploie en thérapeutique.

Nous allons passer en revue les procédés qui ont permis d'extraire la Cocaïne, nous en verrons la complication et les difficultés ; nous étudierons

(1) Nouveaux Remèdes t. 1.

ensuite les propriétés chimiques principales de la Cocaïne et, en possession de ces données, nous aborderons le coté intéressant de l'histoire chimique de cet alcaloïde : sa fabrication industrielle par synthèse.

Extraction de la Cocaïne des feuilles de Coca.

Cette extraction est compliquée et laborieuse car la cocaïne est accompagnée de l'hygrine et de quelques autres produits secondaires, qui possèdent des propriétés assez voisines. De plus la Cocaïne est susceptible d'être décomposée par l'eau chaude.

Procédé Niemann. Cet auteur fait digérer pendant quelques jours les feuilles de Coca pulvérisées, dans l'alcool à 85° acidulé par l'acide sulfurique. La liqueur filtrée contenant les sulfates d'alcaloïdes est traitée par un lait de chaux en excès et la solution alcaline décantée est neutralisée par le même acide. On isole le sulfate de cocaïne impur en distillant l'alcool reprenant la masse noir-verdâtre obtenue, par l'eau et traitant la solution aqueuse par le carbonate de soude en ~~excès~~. solution concentrée. Le précipité brun est épuisé par l'éther, qui dissout la cocaïne et l'abandonne amorphe par évaporation. Des cristallisations à l'alcool permettent de la purifier. Niemann obtenait ainsi 2 p 1000 de Cocaïne.

Procédé Lossen (1) On fait ~~fait~~ macérer les feuilles de coca pulvérisées dans l'eau. La solution est précipitée par le sous acétate de plomb dont l'excès est éliminé par addition de Carbonate de soude jusqu'à réaction légèrement alcaline. On épuise ~~la liqueur~~ ~~par~~ l'éther. La cocaïne mise en liberté se dissout et cristallise par évaporation de l'éther. On en fait le chlorhydrate,

(1) Soc. Chim t II p. 373. 1865

on le dialyse ; la matière colorante reste sur la membrane ; le liquide diffusé précipité par le carbonate de soude donne la cocaïne qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool.

Ces procédés font perdre une assez grande quantité de cocaïne qui se décompose facilement même à basse température. On a proposé de remplacer l'ether par l'alcool amylique, le chloroforme etc

Procédé Squibb (1) En 1885, cet auteur a indiqué un procédé qui a été suivi dans l'industrie lorsque la cocaïne est entrée dans l'usage médical après que Koller en eut montré les précieuses propriétés anesthésiques.

45 Kg. de feuilles de coca pulvérisées, sont humectés de 45 Kg. d'alcool à 92°5 additionné de 1/60 de son poids d'acide sulfurique concentré. Le mélange introduit dans un percolateur est lixivié avec le même véhicule. On recueille à part les deux premières parties de l'alcool, lorsqu'elles représentent à peu près 45 Kg chacune. On distille pour séparer l'alcool. Au résidu encore chaud, resté dans l'alambic, on ajoute 4.k 750 gr d'eau. Le tout est introduit dans un vase de verre et abandonné au refroidissement. Il se fait alors deux couches, l'une supérieure formée de chlorophylle et de matières extractives insolubles dans l'eau, l'autre inférieure renferme en solution acidulée les alcaloïdes de la coca.

On décante au siphon, et on filtre dans un vase d'une capacité trois fois plus grande, qu'il n'est nécessaire pour contenir cette liqueur.

Les matières extractives sont lavées avec 950 gr d'eau, ces eaux de lavage sont jointes à la liqueur précédente. Le tout est traité par 3800 cc

(1). Ephémerids. Janvier 1885.

d'éther et un excès de carbonate de soude (à peu près 284 gr). On agite et on enlève la couche aqueuse qu'on lave à deux reprises différentes par la même quantité d'éther.

Les solutions éthérées réunies, distillées au bain marie, fournissent un résidu que l'on dissout dans de l'eau contenant 17 p. 100 d'acide sulfurique. Cette solution est ensuite agitée avec 1/4 de son volume d'éther en renouvelant celui-ci jusqu'à ce qu'il soit incolore. Ce traitement a pour but de priver la solution acide de ses matières colorantes.

On précipite alors la solution sulfurique par le carbonate de soude et on épuise le précipité avec de l'éther, celui-ci distillé jusqu'à 500 cc (pour 45 Kg. de Coca employés) est evaporé doucement il se forme une masse jaunâtre cristalline de Cocaïne brute.

Il reste maintenant à décolorer cette Cocaïne brute et à lui enlever les alcaloïdes étrangers et en particulier l'hygrine. Les opérations sont longues.

On traite la Cocaïne brute par environ la moitié de son poids d'eau à laquelle on ajoute de l'acide sulfurique dans la proportion de 12 gr pour 150 gr de cristaux bruts; on agite jusqu'à dissolution complète, on ajoute 5 parties d'eau et on décolore au noir animal.

La solution obtenue est alors précipitée partiellement par le carbonate de soude au 1/15me dans la proportion de 30cc de solution pour 100 gr d'alcaloïdes.

L'hygrine se précipite la première. On l'enlève de la liqueur avec 1/6e de volume d'éther, mais une partie de l'éther reste en solution dans l'eau alcaline, et avec lui une petite proportion d'hygrine, c'est pourquoi on renouvelle le lavage à l'éther en employant une proportion moindre. 1/15e environ.

Il n'y a plus qu'à précipiter le liquide débarrassé d'hygrine par du carbonate de soude jusqu'à cessation de précipité pour obtenir la cocaïne qu'on sépare par filtration et qu'on lave à l'eau. Les eaux mères et les eaux de lavage entraînent de la cocaïne qu'on peut leur reprendre par l'éther.

La Cocaïne obtenue est séchée au-dessous de 50° et ~~cristallisée~~ purifiée par cristallisation dans l'alcool.

Les principes des opérations ci-dessus sont faciles à comprendre. Il suffit seulement d'insister sur ce point que les solutions acides de Cocaïne peuvent être, sans grand danger de décomposition, portées à la température de distillation de l'alcool.

Propriétés.

La Cocaïne cristalline en prismes à 6 pans, incolores, inodores, d'une saveur amère et alcaline. Elle détermine l'insensibilité momentanée de la langue.

Elle fond à 98° et se prend en masse par le refroidissement, elle n'est pas volatile.

Elle est assez soluble dans l'eau chaude, mais peu soluble dans l'eau froide. (1/1300) - Ces solutions sont alcalines.

Elle se dissout dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la ligroïne, la vaseline, l'essence de térébenthine et les graisses.

Son pouvoir rotatoire en solution chloroformique est de $\alpha_D = -15°83$ à 20°

Elle forme des sels difficilement cristallisables, sauf le chlorhydrate qui sera étudié à part : c'est le sel officinal.

Les solutions salines sont précipitées par les alcalis caustiques, les carbonates de soude et d'ammoniaque, les bicarbonates alcalins et lorsque les liqueurs sont concentrées, le protochlorure d'étain, les bichlorures de mercure, de platine, les acides picrique et phosphomolybdique, l'eau iodée, l'iodure de potassium ioduré, etc.

L'ammoniaque donne un précipité qui se redissout facilement.

En solution aqueuse, elle se transforme sous l'influence de la chaleur en benzoylecgonine, c'est un point sur lequel nous reviendrons plus loin.

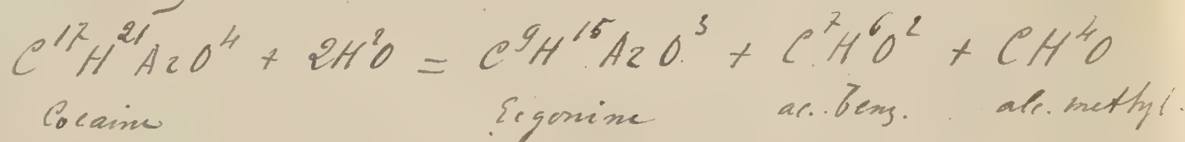
Composition et Constitution

Nous n'insisterons ici que sur les réactions utiles à connaître pour comprendre la méthode industrielle de synthèse partielle de la Cocaïne.

<u>Action de l'acide chlorhydrique. Ecgonine.</u>

Wöhler (1) en chauffant la cocaïne avec de l'acide chlorhydrique concentré la dédoubla en acide benzoïque et en une base nouvelle qu'il appela <u>ecgonine</u> (de ἔκγονος, fils, rejeton

Losen (loc. cit.) rectifia ce point en montrant qu'il se fait en même temps de l'alcool méthylique et formula cette décomposition dans l'équation suivante :



$$C^{17}H^{21}AzO^4 + 2H^2O = C^9H^{15}AzO^3 + C^7H^6O^2 + CH^4O$$

Cocaïne — Ecgonine — ac. benz. — alc. méthyl.

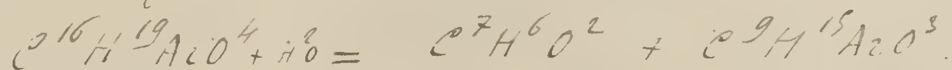
Il est vrai que Wöhler formulait la Cocaïne $C^{16}H^{20}AzO^4$ et l'ecgonine $C^9H^{15}AzO^3$; (2) Il n'y avait pas de place pour le CH^2 de l'alcool méthylique

(1) Ann. Chim. & Phys (3) t. LIX p. 419 ; t LXV p. 353

(2) Aujourd'hui on aurait mis un atome d'hydrogène en plus ou en moins, pour respecter les rabais.

Ce fait étant certain, il devenait intéressant de tenter l'opération inverse, unir l'ecgonine à l'alcool méthylique et à l'acide benzoïque pour faire de la Cocaïne, comme l'avait fait Ladenburg pour l'atropine en partant des composants acide tropique et tropine.

Le premier pas fut franchi plus de 30 ans après et presque en même temps par Merck (1) et Skaup (2). Ces deux savants rencontrèrent dans les eaux mères de la préparation de la cocaïne un composé $C^{16}H^{19}AzO^{4}$ dédoublable par les hydratants en acide benzoïque et ecgonine et qu'ils appelèrent pour cette raison <u>Benzoylecgonine</u> :



$$C^{16}H^{19}AzO^{4} + H^{2}O = C^{7}H^{6}O^{2} + C^{9}H^{15}AzO^{3}$$

représentant par conséquent un premier terme de la décomposition de la cocaïne.

Merck tenta la synthèse de cette dernière avec l'iodure de méthyle, l'alcool méthylique et la benzoylecgonine ; il parvint à fixer les éléments de l'alcool méthylique et obtint une cocaïne synthétique identique au produit naturel.



$$C^{16}H^{19}AzO^{4} + CH^{4}O = C^{17}H^{21}AzO^{4} + H^{2}O$$

Skaup employa le méthylate de soude mais n'obtint que de mauvais rendements.

Ces faits établissaient nettement que la Cocaïne était une méthyl-benzoyl-ecgonine.

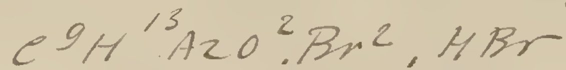
Quelle est la fonction de l'ecgonine ?

Nous ne rapporterons ici que les faits indispensables.

L'ecgonine peut perdre de l'eau et donner une anhydroecgonine $C^{9}H^{13}AzO^{2}$

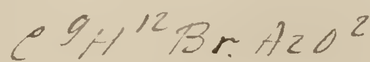
(1) Berichte t 18 p. 1594, 2264, 2892. – Soc chim t. 45 p. 856; t 46 p. 629-630
(2) Mon. f. Chemie t 6, p. 556 – Soc chim t 46 p. 630

L'ecgonine possède une fonction alcoolique qui disparait par la perte d'eau, mais elle conserve encore sa fonction basique et peut donner un bibromure de bromhydrate



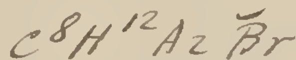
$C^9H^{13}AzO^2.Br^2, HBr$

Ce dernier dissous dans le carbonate de soude à froid, perd son acide bromhydrique salifiant suivi une autre molécule d'acide bromhydrique en donnant une lactone



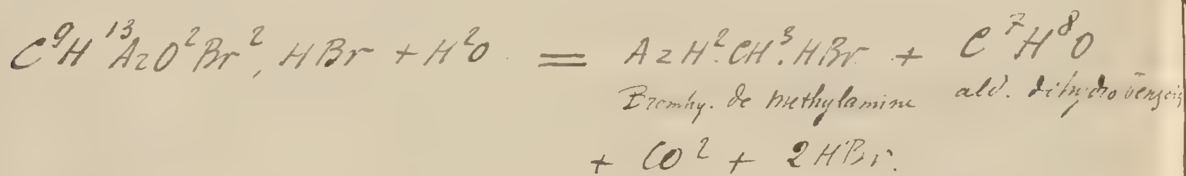
$C^9H^{12}Br.AzO^2$

Cette dernière perd facilement CO^2 et donne de la bromotropidine



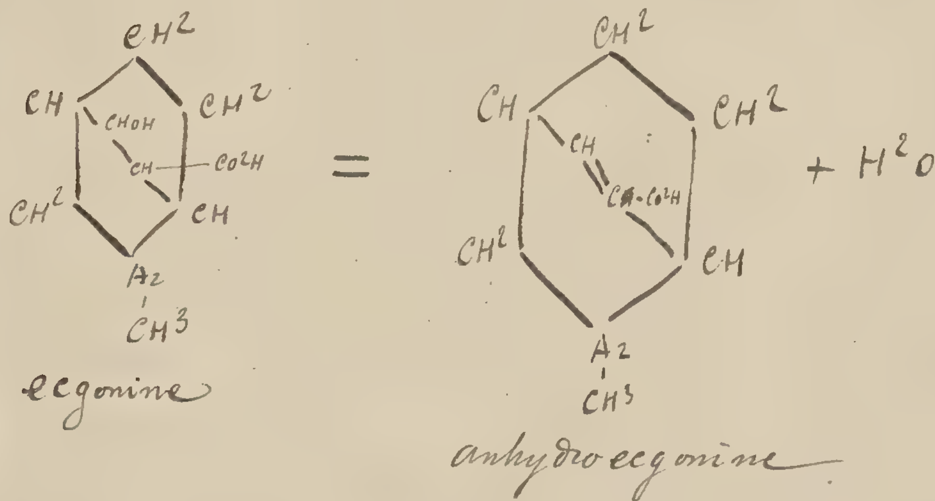
$C^8H^{12}AzBr$

Mais si au lieu d'opérer à froid, on chauffe à 60° ~~un mel~~ 10gr de bromhydrate de bibromure avec une solution aqueuse contenant 5gr de carbonate de soude on obtient la réaction suivante:

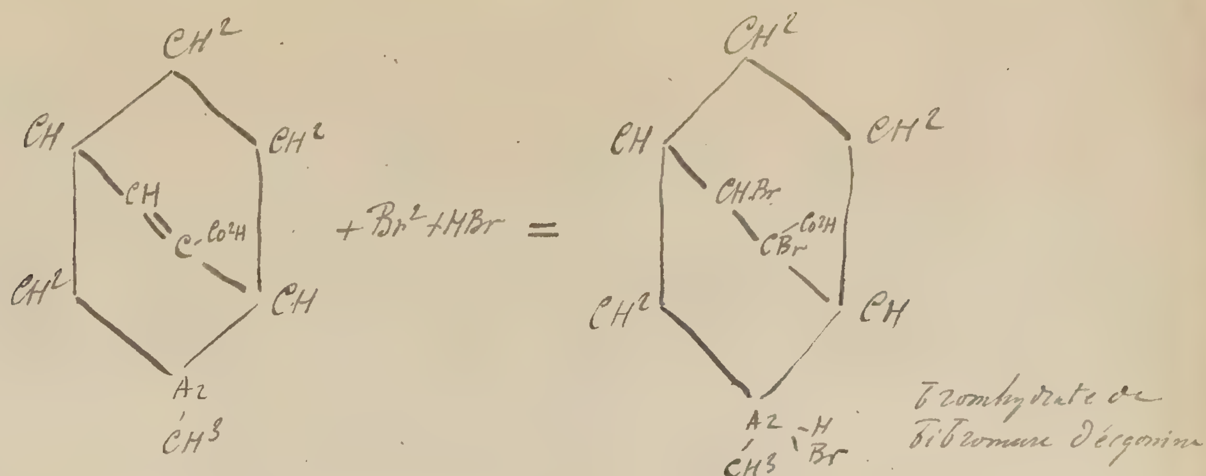


$$C^9H^{13}AzO^2Br^2, HBr + H^2O = AzH^2.CH^3.HBr + C^7H^8O + CO^2 + 2HBr$$

Il se fait donc de l'aldehyde dihydrobenzoïque et de la methylamine avec départ d'HBr et de CO^2. Les formules suivantes permettent de suivre ces réactions.

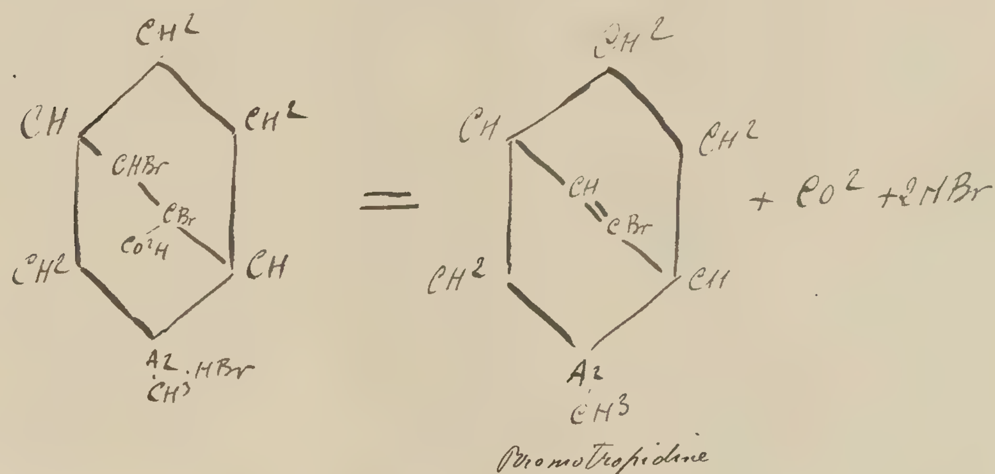


La fonction alcool a disparu et il s'est créé une double liaison.

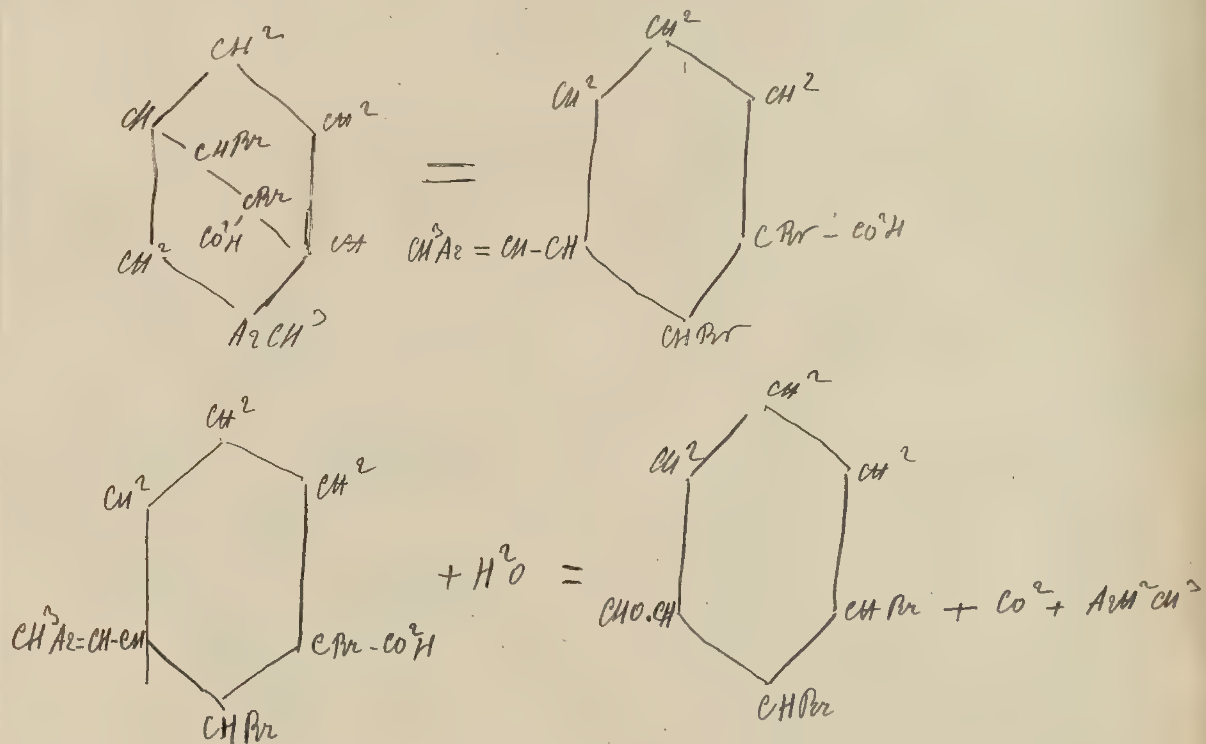


Le brome s'est porté sur la double liaison, l'acide bromhydrique sur l'azote

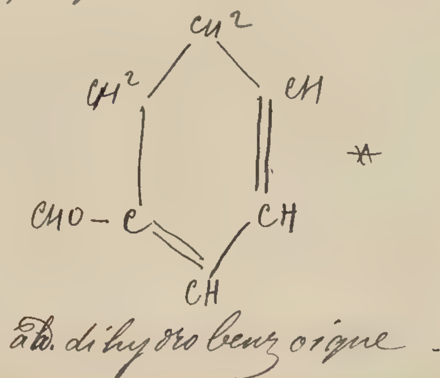
Sous l'action du Carbonate de soude à froid on obtient la Bromotropidine



Mais sous l'influence du carbonate de soude à chaud les réactions sont les suivantes :



et ce dernier corps perte de 2HBr donne



ald. dihydrobenzoïque.

La plus grande partie de ce beau travail analytique est due à Merling et Einhorn.

Nous en tirerons seulement cette conclusion pratique : la formule de l'ecgonine contient une fonction acide et une fonction alcool.

La benzoylecgonine n'est autre que l'éther benzoïque de cet alcool.

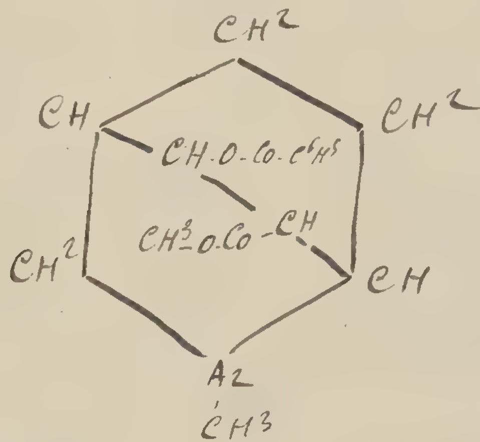
Aussi Liebermann et Giesel ont-ils pu le préparer en traitant l'ecgonine par l'anhydride benzoïque : il suffit de faire digérer une solution aqueuse saturée d'ecgonine avec un peu plus d'une molécule d'anhydride benzoïque pendant une heure. L'excès d'acide benzoïque est enlevé à l'éther, tandis que l'ecgonine et son dérivé benzoylé restent.

On les épuise par l'eau qui dissout beaucoup plus facilement l'ecgonine.

On obtient ainsi 80% de benzoylecgonine.

La fonction acide est ensuite méthylée au moyen de l'iodure de méthyle et de la potasse solide dissoute dans l'alcool méthylique. La réaction est quantitative, on obtient la benzoyl méthyl ecgonine ou Cocaïne.

Il résulte de ces faits que la formule de la Cocaïne est la suivante



Nous venons de voir que de l'ecgonine on peut passer d'une façon simple et sûre à la cocaïne ; le problème de la préparation industrielle de la Cocaïne réside donc dans l'obtention de l'ecgonine.

Nous avons vu auparavant combien compliquées et difficultueuses étaient l'extraction et la purification de la ~~ecgonine~~ cocaïne ; or, il se trouve que la plupart des bases qui la souillent sont susceptibles elles aussi de donner comme produit fondamental la même ecgonine. Elles ne diffèrent de la Cocaïne que par la nature des acides qui éthérifient la fonction alcool de l'ecgonine. Quant à l'alcool qui est combiné à la fonction acide, c'est toujours l'alcool methylique.

L'importante decouverte de Liebermann et Giesel a conduit ces savants à extraire de la Coca, non la Cocaïne, mais l'ecgonine et de transformer ensuite cette ecgonine en cocaïne.

On utilise ainsi toute l'ecgonine qui est dans la plante et on fait produire à cette dernière beaucoup plus de Cocaïne qu'elle n'en contient. De plus l'extraction de l'ecgonine est extrêmement facile, comparée à celle de la Cocaïne. La fabrication de la Cocaïne revient donc en dernière analyse à l'extraction de l'ecgonine.

Extraction de l'ecgonine.

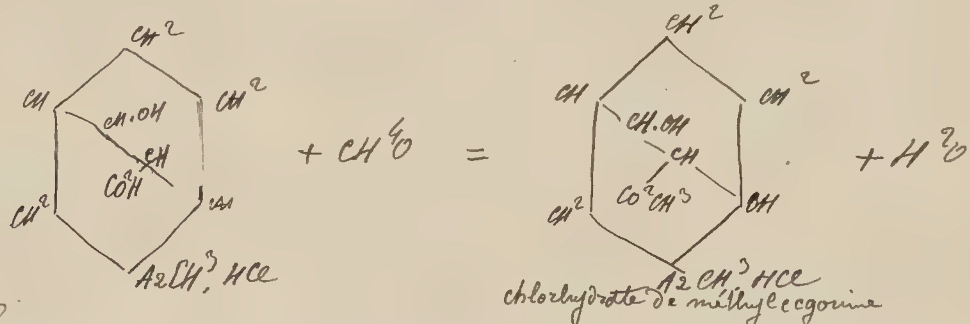
Extraction de l'Ecgonine — On fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique D = 1.1 à 1.2) le mélange des bases amorphes de la coca. Après une heure d'ébullition, on laisse refroidir, on filtre pour se débarrasser des acides aromatiques. La solution chlorhydrique est ensuite évaporée au bain-marie. On fait cristalliser deux ou trois fois le chlorhydrate d'ecgonine obtenu pour l'avoir absolument pur. (1)

On peut alors par les réactions de Liebermann ou Giesel faire la cocaïne. Mais auparavant il faut extraire la ecgonine du chlorhydrate (dans ce cas—)

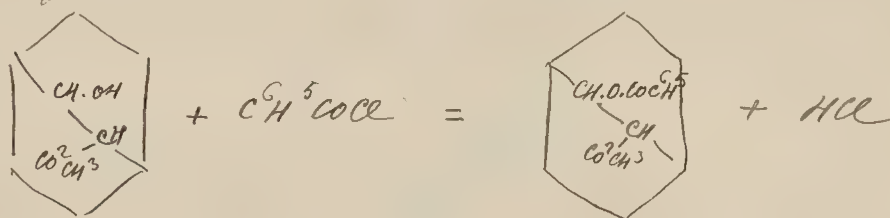
(1) Br. allem. 47.602. Berichte 21. p. 3196

Einhorn utilise directement le chlorhydrate d'ecgonine en suivant une marche synthétique un peu différente de la précédente. (1)

On dissout 1 kg. de chlorhydrate d'ecgonine dans 10 Kg. d'alcool methylique absolu; on chauffe à 60° et on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec jusqu'à saturation. Après refroidissement le liquide est versé dans 10 Kilogs d'éther ce qui provoque la cristallisation du chlorhydrate de l'~~alcool~~ éther methylique de l'ecgonine.



Le chlorhydrate d'ecgonine non transformé reste dans les eaux mères. Pour benzoyler la methyl-ecgonine on utilise également le chlorhydrate directement: On le chauffe avec poids égal de chlorure de benzoyle tant qu'il se dégage de l'acide chlorhydrique. La masse fondue est ensuite versée dans l'eau qui précipite l'acide benzoïque non utilisé.



La liqueur filtrée contient le chlorhydrate de cocaïne qu'on décompose par la soude pour mettre en liberté la cocaïne qu'on lave et purifie.

L'avantage immense des procédés synthétiques est, ~~de~~ en outre de leur côté économique, de fournir une Cocaïne pure exempte des produits qui souillent toujours le produit naturel.

(1) Bur. all. 47.713. – Böhringer und Söhne.

Parmi ces produits on peut citer les isatropyl-cocaïnes qui diffèrent de la cocaïne par le remplacement de l'acide benzoïque par les acides truxilliques primitivement dénommés acides isatropiques.

On a signalé encore la benzoylpseudotropéine et la Cinnamylcocaïne.

L'hygrine ne serait pas azotée (?)

Il y a plus, on est absolument maître de la réaction et on peut faire la synthèse non de la Cocaïne mais de cocaïnes diverses différant de la Cocaïne naturelle soit par la nature de l'alcool soit par celle de l'acide.

On a ainsi préparé la plupart des dérivés

benzoyl cinnamyl atropyl isatropyl phénylacétyl valéryl phtalyl	-iques des	méthyl éthyl propyl butyl		ecgonines

Einhorn a montré qu'il suffit pour la plupart d'entre eux de saturer une solution de l'acidylecgonine dans l'alcool voulu, par l'acide chlorhydrique sec pour obtenir l'éther correspondant.

Rappelons que l'ecgonine a le pouvoir rotatoire gauche ; or, on peut par l'action prolongée de la potasse concentrée la transformer en ecgonine droite. Cette opération pouvant d'ailleurs se faire directement avec les produits de la coca.

À son tour cette ecgonine droite peut donner une cocaïne ou des cocaïnes droites qui possèdent les mêmes propriétés physiologiques que les cocaïnes gauches.

La Cocaïne industrielle peut d'ailleurs contenir un peu de cocaïne droite par suite de l'altération de l'ecgonine au cours des manipulations.

Chlorhydrate de Cocaïne

La Cocaïne est surtout employée en pharmacie sous forme de chlorhydrate.

Il se présente en prismes courts, anhydres quand ils ont été cristallisés dans l'alcool, même faible ; contenant 2 molécules d'eau si on les fait cristalliser dans l'eau. Ils perdent cette eau de cristallisation à 100°.

Le sel hydraté est le sel officinal. Desséché, il fond à 181.5 et possède un pouvoir rotatoire $\alpha_D = -52.5$

Il est très soluble dans l'eau, un peu moins dans l'alcool, le chloroforme et l'éther, insoluble dans l'éther absolu.

Ses solutions doivent être neutres.

Incinéré, il ne doit laisser aucun résidu. (absence de matières minérales)

Il doit se dissoudre dans l'acide sulfurique concentré froid sans le colorer. Une coloration indiquerait la présence d'ecgonine **ou** d'autres produits de décomposition.

L'acide nitrique, l'acide chlorhydrique ne doivent pas colorer ses solutions aqueuses.

Une solution au $1/1000$ ne doit pas précipiter par quelques gouttes d'ammoniaque.

Le permanganate à $1/100$ à la dose d'une goutte ajoutée à 5cc d'une solution de chlorhydrate de Cocaïne au $1/50$ légèrement acidulée par l'acide sulfurique dilué, ~~ne~~ doit rester coloré pendant 1/2 heure au moins.

La réduction du permanganate indiquerait la présence d'ecgonine.

L'emploi d'une plus forte dose de permanganate oxyde à chaud la cocaïne. Si celle ci contient de la cinnamyl ~~cocaïne~~ ecgonine le radical cinnamique oxydé donne de l'aldéhyde benzoïque produisant l'odeur d'amandes amères. La cocaïne pure ne doit pas donner cette odeur par oxydation.

Dilué au 1/1000 le chlorhydrate de cocaïne donne avec le chlorure d'or et l'acide picrique des précipités cristallins dont la forme vérifiée au microscope et comparée avec des échantillons authentiques permet de l'identifier.

Un grossissement de 60-100 diamètres suffit.

L'iodure de potassium iodurée donne un précipité d'un beau rouge encore sensible dans les solutions au 1/1000; réaction qui la différencie de la caféine.

D'après M. Ferreira da Silva(1) la réaction la plus caractéristique de la cocaïne consiste à en traiter une petite portion rigoureusement sèche par quelques gouttes d'acide nitrique fumant, à évaporer à sec et à reprendre la masse séchée par une petite quantité d'~~de~~ une solution alcoolique de potasse. Il se développe aussitôt une odeur que M. da Silva compare à celle de la menthe, mais que M. Béhal(2) par une étude attentive et détaillée de la réaction a montrée être due à la formation de benzoate d'éthyle.

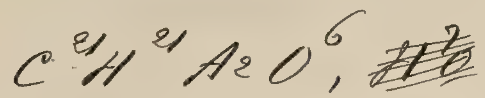
Aloys Kusborne fils(3) en étudiant à nouveau cette réaction donne les faits caractéristiques suivants: On verse sur la cocaïne placée dans une capsule de porcelaine 1cc d'acide azotique de densité 1.4. On évapore au bain marie à siccité, on laisse refroidir et on ajoute au résidu une goutte d'une solution alcoolique de potasse. La masse reste incolore, mais dès qu'on

(1) Soc Chim(3) t. 4 p. 471. — C.R. t 111 p. 148
(2) ibid " p. 690
(3) Pharm. Centralbl. 1892 p. 44.

la remet au bain marie, il se développe une coloration violette intense.

En employant de la potasse amylique on obtient plus sûrement encore cette réaction qui se distingue de celle indiquée par le Dr Vitali de Plaisance pour l'atropine en ce sens que pour cette dernière la coloration apparait à froid, tandis que pour la cocaïne il faut reporter la capsule au bain-marie.

Hydrastine



$C^{21}H^{21}AzO^{6}$, ~~HO~~

L'hydrastine découverte en 1851 par Durand est l'alcaloïde de l'hydrastis canadensis ; elle s'y trouve accompagnée d'un alcaloïde abondant la berbérine et d'un peu de xanthopuccine.

Le Codex donne pour l'hydrastine la préparation suivante :

On introduit dans un appareil à déplacement les rhizomes pulvérisés d'hydrastis Canadensis et après un contact de 12 heures avec 2 parties d'alcool à 90° on laisse écouler le liquide alcoolique. On lixivie ensuite avec 4 nouvelles parties d'alcool.

Aux liqueurs réunies on ajoute de l'acide sulfurique jusqu'à réaction acide, et après 4 heures on sépare les cristaux de sulfate de berbérine qui se sont formés. On neutralise incomplètement le liquide par de l'ammoniaque ; dans ce milieu fortement alcoolique, le sulfate d'ammoniaque cristallise, on le sépare et on concentre par distillation la liqueur alcoolique qui contient le sulfate d'hydrastine, des matières résineuses, grasses, et un peu de sulfate de berbérine.

On reprend le résidu par 10 parties d'eau ; et on obtient ainsi un soluté impur de sulfate d'hydrastine.

Par l'ammoniaque en excès, on en précipite l'alcaloïde qu'on recueille et sèche. On le dissout dans 100 fois son poids d'eau acidulé, on filtre après 24 heures et reprécipite par l'ammoniaque.

L'alcaloïde repris par l'alcool bouillant est abandonné par refroidissement en cristaux jaunes, contenant encore un peu de berbérine dont on se débarrasse par des cristallisations répétées.

Nilsohn (1) recommande un procédé assez différent :

On traite à l'ébullition la racine d'hydrastis réduite en poudre grossière par de l'eau acidulée avec de l'acide acétique ; on évapore l'extrait obtenu jusqu'à consistance sirupeuse et on y ajoute de l'acide sulfurique dilué en excès.

Il se sépare du sulfate de berbérine. La solution aqueuse de sulfate d'hydrastine neutralisée par l'ammoniaque, fournit un précipité qui contient beaucoup d'hydrastine ; l'addition d'ammoniaque au filtrat donne de l'hydrastine presque pure.

Les précipités sont épuisés isolément par l'éther acétique bouillant qui laisse déposer par refroidissement l'hydrastine en larges cristaux peu colorés que l'on purifie par de nouvelles cristallisations. Les cristaux obtenus avec le second précipité sont plus purs que ceux obtenus avec le ~~second~~ premier ; l'évaporation lente de leur solution dans l'éther acétique donne des cristaux pouvant atteindre la grosseur d'une noix.

Propriétés

L'hydrastine forme des prismes incolores et brillants, orthorhombiques, amers, fusibles à 132°, insolubles dans l'eau froide, solubles dans 1.75 p. de chloroforme, 15 p. de benzine, 83 p. d'éther et 120 p. d'alcool.

(1) Arch. Pharm. (3) 26 p. 339. 369

La réaction est alcaline au tournesol.

Elle est lévogyre et donne en solution chloroformique saturée :

$$\alpha_D = -67,8$$

Un soluté aqueux à 4% (l'hydrastine ayant été dissoute à la faveur de 2 HCl par molécule) donne pour $\alpha_D = + 127,3$. Le chlorhydrate formé donc un pouvoir rotatoire de signe contraire à celui de la base.

Elle ne forme de sel qu'avec les acides minéraux.

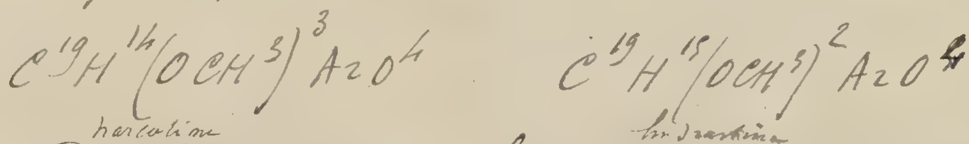
En traitant l'hydrastine par un mélange de bioxyde de manganèse et d'acide sulfurique, E. Schmidt et F. Wilhelm ont obtenu de l'acide opianique et de l'hydrastinine.

L'oxydation par le chlorure de platine donne les mêmes produits.

Le permanganate de potasse en solution alcaline va plus loin et donne naissance aux acides hémipinique et nicotianique.

En solution acide il donne de l'acide opianique et vraisemblablement de l'hydrastinine.

Ces résultats ont conduit Schmidt par comparaison entre la narcotine et l'hydrastine à considérer la première comme renfermant 3 groupes méthoxy, tandis que la seconde n'en renferme que deux :

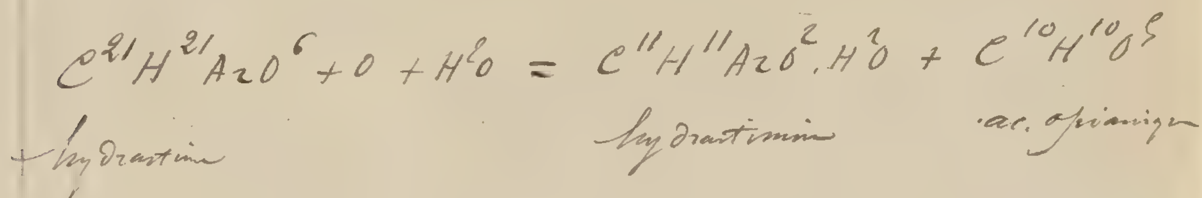


$C^{19}H^{14}(OCH^3)^3AzO^4$ (narcotine) $C^{19}H^{15}(OCH^3)^2AzO^4$ (hydrastine)

De plus comme l'acide opianique produit de dédoublement commun à ces deux alcaloïdes, contient deux de ces groupes méthoxy, il s'ensuit

que l'hydrastinine n'en contient plus, alors que la cotarnine, en contient encore un, ce qui a été démontré par Wright.

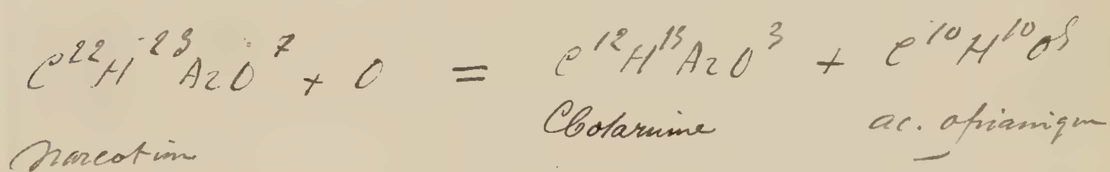
Les relations entre l'hydrastinine et l'hydrastine sont les suivantes :



$$C^{21}H^{21}AzO^{6} + O + H^{2}O = C^{11}H^{11}AzO^{2}.H^{2}O + C^{10}H^{10}O^{5}$$

hydrastine — hydrastinine — ac. opianique

tandis que celles de la narcotine et de la cotarnine sont,



$$C^{22}H^{23}AzO^{7} + O = C^{12}H^{13}AzO^{3} + C^{10}H^{10}O^{5}$$

narcotine — Cotarnine — ac. opianique

Les réactions de l'hydrastine sont peu caractéristiques :

L'acide sulfurique la colore en jaune ; le mélange oxydant, acide sulfurique et bioxyde de manganèse la colore en jaune, puis en rouge cerise qui s'affaiblit.

L'acide nitrique donne une coloration jaune, puis jaune rougeâtre et si l'on dilue, une fluorescence bleue.

L'acide sulfomolybdique donne une coloration vert jaunâtre.

Hydrastinine.

Nous avons vu que l'oxydation de l'hydrastine donne de l'hydrastinine et de l'acide opianique; on fait cette oxydation par l'acide sulfurique et le bioxyde de manganèse, ou encore par l'acide nitrique.

Il n'y a plus qu'à isoler l'hydrastine au moyen d'un alcali qui la met en liberté et on reprend par un véhicule approprié : éther ou chloroforme.

C'est une poudre blanche fusible à 116°117° peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool l'éther et le chloroforme.

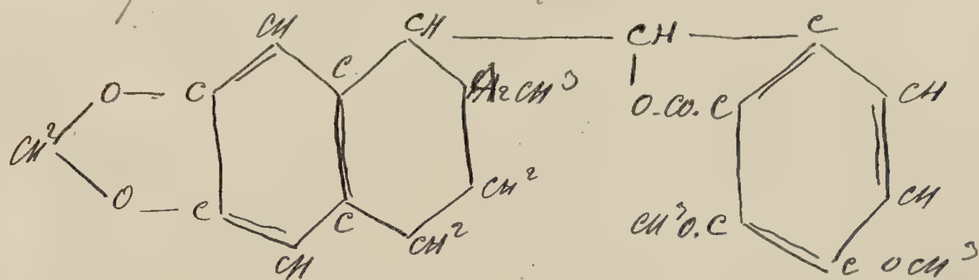
Elle forme avec les acides des sels solubles dans l'eau.

Le soluté aqueux de son chlorhydrate présente une faible fluorescence, une saveur amère. Il est inactif sur la lumière polarisée.

L'hydrastinine a été l'objet de nombreux travaux au sujet de sa constitution et la synthèse en a été réalisée:

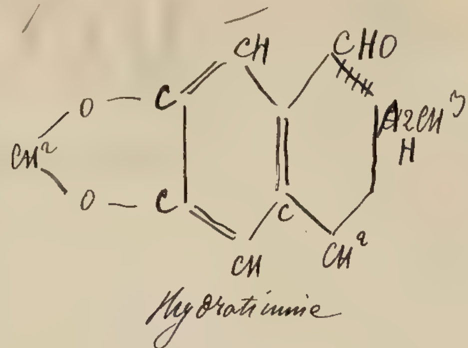
Ces travaux sont dus surtout à Schmidt, Freund et Will, ils portent non seulement sur l'hydrastinine mais aussi sur l'hydrastine entière.

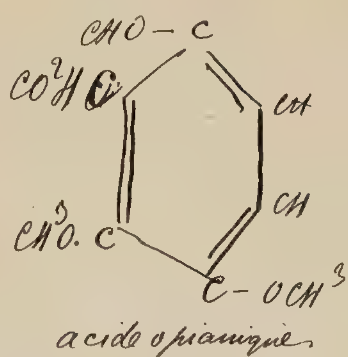
La formule suivante pour l'hydrastine :



permet de se rendre compte de la formation de l'hydrastinine et de l'acide opianique

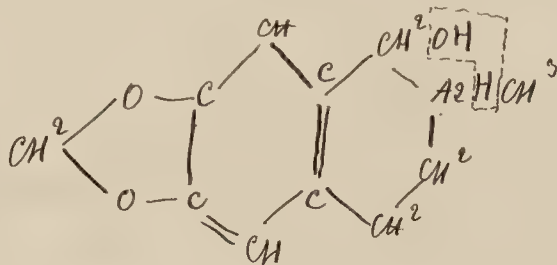
les formules respectives de ces deux corps étant





L'hydrastinine contient toujours une molécule d'eau de plus que la formule $C^{11}H^{11}AzO^2$; le schéma, ci-dessus la contient dans la constitution même du corps.

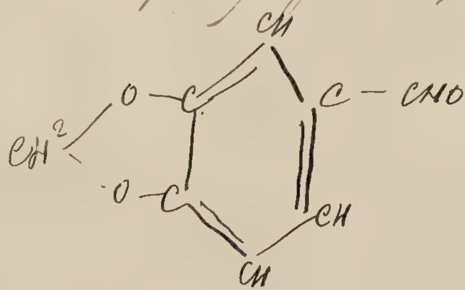
Hydrogénée cette hydrastinine donne l'alcool correspondant mais celui ci perdant une molécule d'eau donne l'hydrohydrastinine de M.M. Freund et Will (1) $C^{11}H^{13}AzO^2$



laquelle retourne d'ailleurs facilement par oxydation à l'hydrastinine.

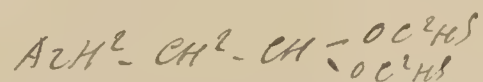
Cette constitution étayée de nombreuses expériences, vient de recevoir une confirmation par la synthèse que Fritsch a faite de la dihydrohydrastinine (2) de la façon suivante:

On part de l'aldehyde piperonique

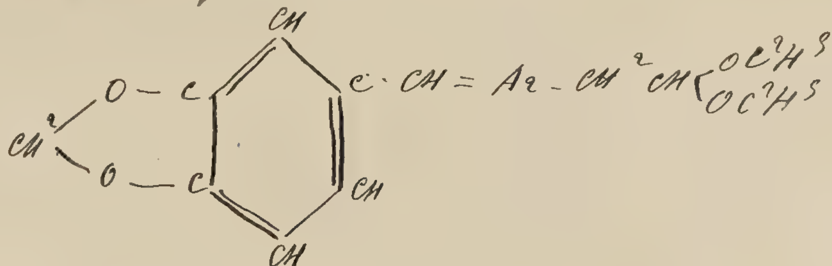


(1) Soc. Chim. 49. p. 231
(2) id 14 p. 1153. Annalen t 286 p 1.

et on l'unit à l'acetalamine



l'union se fait entre l'AzH^2 et le CHO comme dans les aldehyde-ammoniaques et fournit la piperonalacetalamine

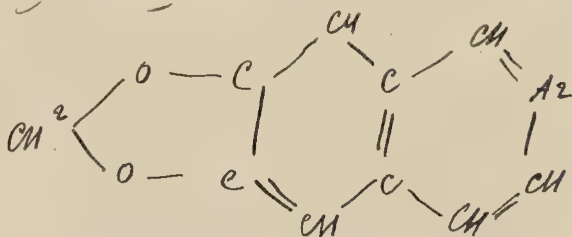


Corps bouillant à 238.5 sous 50 mm de pression.

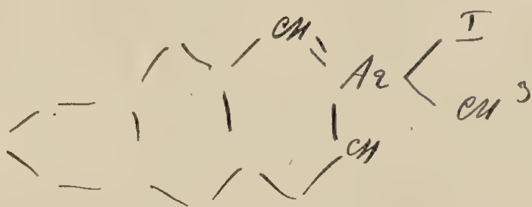
On l'introduit dans l'acide sulfurique à saturé d'acide chlorhydrique et maintenu à 0° pendant plusieurs jours ; puis on traite par le carbonate de soude qui précipite la base qu'on fait alors cristalliser.

Le rendement est de 80% du chiffre théorique.

On obtient ainsi une isoquinoléine fondant à 124° par départ de deux molécules d'alcool



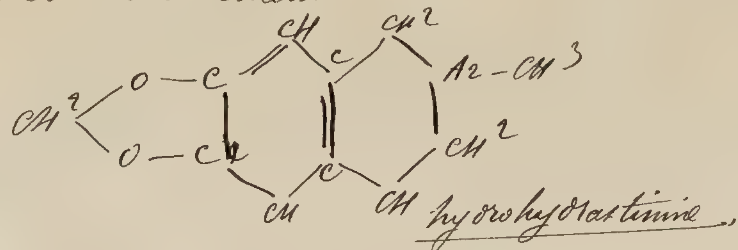
On en fait ensuite l'iodomethylate



et on le traite par l'étain et l'acide chlorhydrique

On obtient ainsi le chlorostannate de methylène-dioxy-tetrahydro-méthyl isoquinoléine

En le décomposant par l'hydrogène sulfuré on obtient la base qui n'est autre que l'hydrohydrastinine. Il y a hydrogénation de la portion pyridique et enlèvement de l'iode.

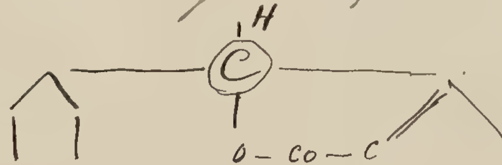


L'oxydation de cette dernière par le bichromate de potasse donne l'hydrastinine.

Nous avons dit que l'hydrastinine n'avait pas de pouvoir rotatoire ; nous ferons remarquer que sa formule (si on en excepte l'atome d'azote qui on le sait n'a pas jusqu'alors à l'état trivalent de pouvoir dissymétrique) contient un plan général de symétrie, celui de la formule, tous les carbones y étant dihydrogénés ou possédant des doubles liaisons.

Il nous semble donc qu'il ne s'agit pas ici de pouvoir rotatoire diminué par racémisation, mais bien d'une absence réelle de pouvoir rotatoire.

Au contraire l'hydrastine contient un atome de carbone asymétrique

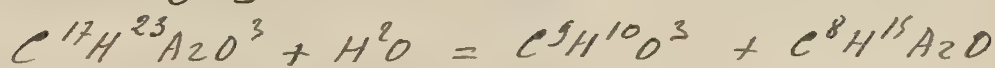


de sorte que l'oxydation de l'hydrastine qui porte sur ce carbone la scinde en deux portions optiquement inactives, l'acide opianique étant aussi inactif.

Homatropine.

Phenylglycol-tropeïne - Oxytoluyltropeïne.
$C^{16}H^{21}AzO^{3}$

Kraut et Loven ont montré que l'hydratation de l'atropine donnait naissance à une base, la tropine, et à un acide l'acide tropique :



$$C^{17}H^{23}AzO^{3} + H^{2}O = C^{9}H^{10}O^{3} + C^{8}H^{15}AzO$$

Cette hydratation s'effectue soit par l'acide Chlorhydrique à 130° en tube scellé, soit par la baryte à 60° pendant 8 jours.

L'étude des produits de dédoublement de l'atropine nous emmenerait trop loin, rappelons seulement que la réaction inverse union de l'acide tropique avec l'atropine a été réalisée et constitue une synthèse partielle de l'atropine.

Déjà, l'acide tropique a pu être préparé synthétiquement. (voir article Acetophenone) mais on n'a pu jusqu'ici obtenir la tropine par voie synthétique.

Ladenburg à qui l'on doit cette synthèse fut naturellement conduit à étudier l'action d'autres acides organiques sur la tropine. Il a proposé pour les Corps ainsi obtenus le nom de tropéïnes et a émis l'opinion que quelques uns d'entre eux auraient une grande importance en thérapeutique, en tant que dérivés de la tropine. (1)

On considère la tropine comme possédant un oxhydrile alcoolique et les tropéïnes comme des éthers de cette fonction alcoolique.

(1) C.R. 90. p. 921.

Ladenburg a ~~étudié~~ préparé et étudié les tropéines des acides suivants : salicylique, p. oxy-benzoïque, amygdalique, benzoïque, phtalique, oxytoluique.

Cette dernière tropéine entre autres a une action physiologique particulière et est employée en thérapeutique sous le nom d'Homatropine pour rappeler que sa formule est homologue de celle de l'atropine.

Pour la préparer, on fait évaporer pendant 2 jours une solution de quantités équivalentes de tropine et d'acide phénylglycolique dans l'acide chlorhydrique. On obtient environ 50% de la quantité théorique d'homatropine, suivant l'équation



$$C^8H^5AzO + C^8H^8O^3 = C^{16}H^{21}AzO^3 + H^2O.$$

On précipite l'homatropine par du carbonate de potasse et on agite avec du ~~l'éther~~ chloroforme à plusieurs reprises ; on évapore le dissolvant.

Le résidu contenant l'homatropine peut être purifié de diverses manières :

1° par transformation en bromhydrate et cristallisation de ce sel.

2° par précipitation de la solution chlorhydrique par le chlorure d'or, cristallisation du chloraurate, décomposition de ce dernier sel par l'hydrogène sulfuré.

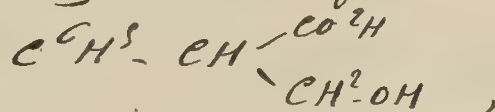
3° par transformation ~~[illegible]~~ en picrate et décomposition de ce dernier à froid par le carbonate de potasse.

Ladenburg donne la préférence à la première méthode.

Petit et Polonowski préparent l'homatropine en chauffant l'éther méthylique de l'acide phénylglycolique avec la tropine en présence d'un deshydratant (1)

L'atropine et l'homatropine ne diffèrent que par la nature des acides qui éthérifie la tropine.

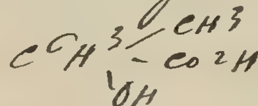
L'acide tropique a pour formule:


$$C^6H^5-CH\begin{matrix}-CO^2H\\-CH^2OH\end{matrix}$$,

l'acide phénylglycolique:


$$C^6H^5-CH\text{-}OH-CO^2H$$

Le nom d'oxytoluique qu'on lui donne encore pourrait le faire confondre avec les acides isomères phénoliques


$$C^6H^3\begin{matrix}-CH^3\\-CO^2H\\-OH\end{matrix}$$

ou alcooliques


$$C^6H^4\begin{matrix}-CH^2OH\\-CO^2H\end{matrix}$$

Celui dont il s'agit ici est celui qu'on obtient par saponification du nitrile alcool de l'aldéhyde benzoïque avec l'acide cyanhydrique.


$$C^6H^5-CHO + HCAz = C^6H^5-CHOH-CAz$$


$$C^6H^5-CHOH-CAz + 2H^2O = C^6H^5-CHOH-CO^2H + AzH^3$$

Propriétés

L'homatropine se présente en petits prismes incolores, inodores, d'une saveur amère, fusibles à 96°-98°, attirant l'humidité bien que peu solubles dans l'eau; très solubles dans l'alcool, le chloroforme, moins solubles dans la benzine et dans l'éther.

Elle est inactive sur la lumière polarisée parce qu'on emploie l'acide phénylglycolique inactif par compensation.

(1) J. Ph & chimie (5), t. 28, p. 529.

La réaction est alcaline, elle donne des sels avec les acides.

Les solutions aqueuses de ses sels donnent avec le chlorure mercurique un précipité huileux incolore; avec l'iode ioduré une huile brune et des cristaux jaunes.

Si on lui ajoute un peu d'acide azotique fumant, qu'on évapore au bain marie, à siccité, et qu'on ajoute au résidu un peu de potasse alcoolique on obtient une coloration violette intense comme avec l'atropine. (Voir aussi Cocaïne)

Bromhydrate d'homatropine.



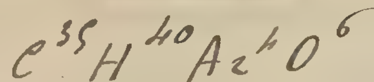
$C^{16}H^{21}AzO^{3}.HBr.$

Ce sel résulte de la saturation de l'homatropine par l'acide bromhydrique. C'est une poudre cristalline incolore, inodore, de saveur amère.

Elle fond à 212°; très soluble dans l'eau elle donne une solution neutre au tournesol, et ~~qui~~ précipite par la soude.

Ce sel est inactif sur la lumière polarisée — Il donne avec l'acide azotique et la potasse la ~~réaction de~~ même coloration que l'homatropine

Ergotinine.



$C^{35}H^{40}Az^{4}O^{6}$

L'ergotinine a été découverte, en 1875, par M. Tanret dans l'ergot de seigle. Elle s'y trouve accompagnée d'une multitude d'autres principes et n'y existe qu'en fort petite quantité de sorte que son extraction est fort pénible.

L'ergot contient toute une série de matières colorantes désignées sous les noms de

Scléro-xanthine
— cristalline
— iodine
— érythrine

de l'ergostérine (espèce de cholestérine), du tréhalose, du glucose, de la mannite, de l'amidon, de l'acide lactique, de la méthylamine, de la choline, de l'acide ergotinique, de l'acide sphacélique, de l'ergotinine, etc.

En 1865, Wenzel avait retiré mais non à l'état de pureté, de l'ergot de seigle, deux alcaloïdes et les avait désignés sous les noms de d'ergotine et d'ecboline.

Après la découverte de Tanret plusieurs chimistes se remirent à l'œuvre pour étudier l'ergot de seigle.

En 1877, Draggendorf isola un produit qu'il appella Picrosclérotine poudre brunâtre dont la solution est fluorescente et possède les propriétés de l'ergotinine dont elle doit être un dérivé altéré.

En 1885, Kobert isola les acides ergotinique et sphacélique et un alcaloïde la cornutine

qui n'est ainsi que l'a montré M. Tanret que de l'ergotinine altérée au cours de la préparation (1)

Bref, d'après M. Tanret le seul alcaloïde de l'ergot de seigle qui possède les propriétés de l'ergot est l'ergotinine. Le codex a adopté la préparation indiquée par ce savant et qui est la suivante :

Préparation

Ergot de seigle récent finement pulvérisé	1 Kg
Alcool à 95°	3 Kg.
Ether à 65°	3 litres
Soude caustique	q.s.
Acide citrique	30 gr.

On épuise l'ergot de seigle par l'alcool à 95°, dans un appareil à déplacement, on ajoute à la colature de la soude jusqu'à réaction franchement alcaline et on distille au bain marie la totalité de l'alcool. Le résidu de la distillation étant bien débarrassé d'alcool, on agite vivement pendant quelque temps avec 2 litres d'éther et on laisse déposer. Si la séparation de l'éther ne se fait pas nettement on ajoute goutte à goutte de l'acide citrique dissous dans 5 fois son poids d'eau, jusqu'à ce que la séparation s'effectue. Il faut avoir soin de laisser le liquide aqueux alcalin ; la liqueur éthérée est à peu près neutre.

On décante cet éther, on l'agite soigneusement avec le 1/10e de son volume d'eau, on laisse déposer et on décante la liqueur éthérée. Celle ci est alors légèrement colorée en jaune ;

(1) J. Ph. & Chimie (5) t XI p 309

on l'agite avec 10gr d'acide citrique dissous dans 50gr d'eau, on décante la liqueur citrique et on répète deux fois ce traitement sur l'éther avec deux nouvelles doses d'acide citrique.

On réunit les 3 liqueurs citriques qui ont enlevé à l'éther la presque totalité de l'alcaloïde, on ajoute 1 litre d'éther puis peu à peu du bicarbonate de soude jusqu'à réaction nettement alcaline au tournesol et on agite à plusieurs reprises. On sépare la liqueur éthérée, on la décolore par un peu de noir animal bien lavé, on filtre et on distille à siccité.

On traite le résidu par deux fois son poids d'alcool à 90°. Le tout se prend en masse au bout de quelque temps. On essore à la trompe le produit cristallisé, on le lave avec la plus petite quantité possible d'alcool à 90.

On reprend les cristaux par Q.S. d'alcool à 95° bouillant, par refroidissement on obtient des cristaux d'ergotinine, qu'on égoutte, sèche à l'obscurité et qu'on doit conserver à l'abri de la lumière.

Les eaux mères d'où s'est déposée l'ergotinine contiennent de l'ergotinine incristallisable.

Le rendement par Kilogr. d'ergot frais atteint 0,gr30 en alcaloïde cristallisé et 0,gr75 en alcaloïde amorphe.

Propriétés — L'ergotinine cristallise en fines aiguilles microscopiques, inodores, incolores mais se colorant rapidement à la lumière, fusibles vers 205° en brunissant.

L'ergotinine cristallisée est fortement dextrogyre ; en solution à $1/200$ dans l'alcool à 95° elle donne $$\alpha_D = +335^\circ$$
en liqueur aqueuse à 3% (dissoute à la faveur de 2 fois son poids d'acide lactique) le pouvoir rotatoire s'abaisse
$$\alpha_D = +70^\circ$$

- Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans 200 p. d'alcool à 95° et dans 60 p. du même alcool bouillant, moins soluble dans l'éther froid que dans l'alcool froid, très soluble dans le chloroforme.

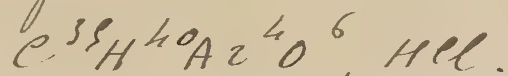
L'ergotinine cristallisée est sans action sur le tournesol ; c'est une base faible qui se combine aux acides en donnant des sels à réaction acide et facilement décomposables par l'eau.

Les sels des acides minéraux sont très peu solubles, mais certains acides organiques : lactique, acétique, formique, citrique, tartrique, dissolvent bien l'ergotinine surtout à l'état concentré.

Cette dernière propriété conduit lorsqu'on veut préparer un soluté aqueux d'ergotinine, à traiter à froid les cristaux finement pulvérisés par l'acide organique additionné seulement de son poids d'eau. On dilue ensuite le soluté pour l'obtenir au titre voulu.

Pour préparer les sels minéraux on traite une solution acétique d'ergotinine par l'acide minéral ou mieux par un sel alcalin. — Le sel minéral d'ergotinine se précipite.

L'ergotinine est monobasique. Son chlorhydrate répond à la formule



$C^{35}H^{40}Az^{4}O^{6} . HCl.$

L'ergotinine cristallisée se transforme très facilement en alcaloïde amorphe sous l'influence de la lumière en même temps qu'elle se colore. En solution alcoolique cette transformation est rapide, le liquide se résinifie après s'être coloré diversement.

Essai du Codex. Si l'on délaie les cristaux d'ergotinine dans quelques gouttes d'éther, puis qu'on ajoute un peu d'acide sulfurique légèrement nitreux (celui du commerce) préalablement additionné d'un cinquième d'eau et refroidi, il se développe une coloration jaune rouge passant rapidement au violet et au bleu; une affusion d'eau ne fait pas disparaître la coloration produite.

Sels minéraux

à acides organiques.





Glycéro-phosphates.

En 1845 Pelouze (1), en traitant à froid la glycérine par l'anhydride phosphorique ou l'acide vitreux, obtint un corps phosphoré possédant des propriétés acides mais dans lequel l'acide phosphorique n'était pas décelable par les réactifs ordinaires. Ce corps était une combinaison de glycérine et d'acide phosphorique ; Pelouze le nomma acide phosphoglycérique.

A cette époque Gobley, professeur agrégé à l'école de Pharmacie de Paris et (2) qui travaillait précisément dans le laboratoire de Pelouze, avait entrepris un long travail sur la composition du jaune d'oeuf. On savait par les expériences de Prout que le jaune d'oeuf contenait du phosphore, mais on ignorait complètement sous quelle forme il s'y trouvait. Gobley se proposa donc de séparer dans le jaune d'oeuf les divers éléments qui le constituent et il y parvint après un travail laborieux. Il retira ~~du~~ du jaune d'oeuf une matière visqueuse, soluble dans l'éther qui par ébullition avec les acides lui donna un acide phosphoré identique à l'acide phosphoglycérique que Pelouze venait de préparer synthétiquement. Par hydratation cette matière visqueuse lui donna non seulement de l'acide phosphoglycérique mais encore les acides oléique et margarique et de l'ammoniaque ou du moins une base qu'il prit pour de l'ammoniaque. C'est qu'à cette époque les ammoniaques composées n'étaient pas connues, on n'en soupçonnait pas

(1) C.R. 21. p. 718

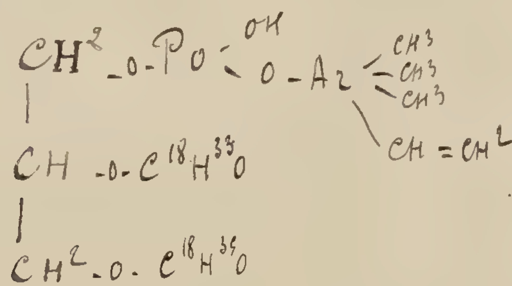
(2) Journ. de Ph. et de Ch. 9. p. 161 - 11 p. 409 - 12 p. 5

l'existence, et ce fut une véritable révolution dans la science lorsque Wurtz en traitant les ethers cyaniques par la potasse découvrit les amines.

Gobley ne pouvait pas en partant d'un corps aussi complexe et dont la constitution était inconnue découvrir dans la base ammoniacale une amine. En poursuivant ses recherches il retrouva cette matière visqueuse qu'il appela lécithine dans la laitance de carpe, le sperme, le cerveau, les globules du sang etc.

Mais ce n'est pas que dans le règne animal qu'on rencontre cette substance. On en a trouvé dans la levure de bière, dans les graines des céréales des légumineuses, des crucifères etc. Elle paraît localisée dans les grains d'aleurone.

La constitution de la lécithine a été donnée par Strecker (1) c'est un oleo-margaro-phospho-glycerate de nevrine. C'est donc de la glycérine dans laquelle les fonctions alcool sont étherifiées par l'acide oleique, l'acide margarique, l'acide ~~glycero~~ phosphorique, ce dernier étant combiné d'autre part à la nevrine.



Gobley (2) avait presque vu la constitution de ce corps lorsqu'il disait dans son mémoire : « Comment expliquer sa presence (de l'acide phosphoglycerique) sans admettre que l'acide phosphorique enlève à une portion de la margarine et de l'oléine, toute leur glycerine pour former de l'acide phosphoglycerique et des acides oleiques et margarique. La quantité de glycérine que l'on trouve en combinaison avec l'acide phosphorique paraît être en effet celle qui manque aux acides gras pour les constituer en corps gras neutres. »

(1) Annalen 148. p. 77.
(2) Gobley. loc. cit.

Mais la lecithine découverte par Gobley n'est que le type de toute une serie de corps possédant des propriétés analogues. Dans la lecithine de Strecker on peut remplacer les acides oleique et ~~stearique~~ ~~margarique~~ margarique par d'autres acides gras : butyrique, stéarique etc.

On peut même substituer à la névrine d'autres bases telles que la choline, la bétaine, la muscarine etc.

D'ailleurs ces corps se rencontrent à l'état naturel.

D'une manière générale, on trouve de l'acide phosphoglycérique dans toutes les parties nobles de l'organisme celles ou l'activité vitale est la plus grande : cerveau, sperme, oeufs, glandes, graines. les noyaux des cellules paraissent en contenir.

L'acide phosphoglycérique parait ~~ent~~ donc nécessaire à tout être vivant.

Des experiences très intéressantes ont été faites par Maxwell (1) sur le passage du phosphore ~~existant~~ de l'oeuf dans l'embryon. Il conclut que le phosphore des lécithines de l'oeuf passe dans l'embryon pour y prendre la forme minérale et constituer le système osseux.

Dans les graines des végétaux qui à coté des lecithines contiennent beaucoup de phosphates minéraux le contraire se produit, le phosphore minéral passe dans l'embryon et s'y transforme en phosphore organique toujours à l'état de phosphoglycérate.

Il semble donc que les plantes fassent la synthèse des lécithines alors que les animaux les détruisent. Ce fait d'ailleurs se retrouve pour les matières albuminoides : le carbone et l'azote à l'état minéral absorbés par la plante se transforment en matières albuminoides, qui, ingerées par les animaux, se dédoublent en

leurs éléments les plus simples pour se transformer ensuite en d'autres matières albuminoïdes, en remontant la gamme des transformations.

On sait de plus par les expériences de Weiske et de Haidlen que le phosphore minéral n'est pas absorbé par l'organisme animal. Il faut qu'il se présente sous forme organique c'est à dire de lécithine ou de phosphoglycérate pour être assimilé, c'est ce qui résulte des expériences de A. Sanson (1) qui a fait voir que le glycérophosphate de chaux était absorbé dans la proportion de 1,6 contre 0,08 absorbé lorsqu'on donnait à l'animal la même dose de phosphate de chaux.

Mais pendant longtemps la préparation des glycérophosphates est restée confinée dans les laboratoires. Les rendements dans le procédé de Pelouze étaient défectueux. La préparation de l'acide glycérophosphorique par le procédé Gobley était pénible et coûteuse.

Mais en 1894 M.M. Portes et G. Prunier ont donné un procédé industriel de préparation du glycérophosphate de chaux et l'ont lancé comme médicament.

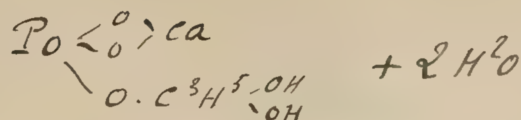
Ce procédé a été perfectionné peu de temps après par Lambotte.

Enfin M. L. Prunier a donné un procédé différent qui permet d'obtenir du premier coup du glycérophosphate de chaux.

Parmi les glycérophosphates employés en pharmacie, le sel de chaux est le plus ~~employé~~ répandu ; c'est par lui que nous commencerons cette étude.

Nous décrirons ensuite les glycérophosphates de soude, de potasse, de magnésie, de lithine, de strontium et de fer.

Glycéro-phosphate de chaux.



$PO \lt^{O}_{O} \gt Ca$
$\backslash O.C^3H^5 \lt^{OH}_{OH}$ $+ 2H^2O$

Le glycérophosphate de chaux qui a été obtenu pour la première fois par Pelouze se prépare aujourd'hui par différents procédés. Nous commencerons par le procédé indiqué par M.M. Portes et G. Prunier en 1894 (1)

Il consiste à chauffer pendant 6 jours la glycérine avec de l'acide phosphorique officinal et à saturer ensuite l'acide phosphoglycérique formé par la chaux.

On fait un mélange de

Acide phosphorique liquide (à 60%)	3 Kg.
Glycérine pure à 28°	3, 600

qu'on porte à une température de 100-110° pendant 6 jours consécutifs en agitant 3 à 4 fois par jour. La masse commence à se colorer au bout du deuxième jour et à émettre des vapeurs. Le cinquième, elle est de couleur brune et cesse de fumer. Le septième jour le mélange est mis à refroidir, la masse devient alors visqueuse et transparente.

Après refroidissement complet, on sature partiellement l'acidité par un lait de carbonate de chaux préparé en délayant 500 gr de carbonate de chaux précipité dans 2 Kgr d'eau.

Le mélange obtenu, on laisse déposer deux ou 3 heures, puis on ajoute à nouveau et peu à peu du lait de carbonate de chaux jusqu'à saturation presque complète.

(Il faut 2 jours environ pour arriver à ce résultat.)

Au bout de ce temps, on filtre et la liqueur est neutralisée exactement avec un lait de chaux.

On filtre et on précipite le glycérophosphate de chaux par l'alcool.

Le précipité se rassemble rapidement, on le sépare, on le redissout dans l'eau froide, on filtre et on évapore à basse ~~température~~

(1) J. de Ph. et de Ch. 1894. 29 p. 393.

Ce procédé présente le grave inconvénient d'être très long. Il y a en effet dans le mélange et il se forme pendant l'éthérification une quantité d'eau considérable qu'il faut chasser, et comme on opère à ~~bain~~ 100-110 ce départ est assez long à se faire.

Aussi Lambotte (1) a-t-il proposé le procédé suivant qui est beaucoup plus court et qui donne lorsqu'on le conduit avec soin un produit aussi pur que le précédent.

On prend :

Acide phosphorique glacial <u>en poudre</u>	250 p.
Glycérine officinale	500

On commence par réduire l'acide phosphorique en poudre, aussi fine que possible, on le délaie dans la glycérine et on chauffe à feu nu dans une capsule - L'auteur n'indique pas pendant combien de temps et jusqu'à quelle température il faut chauffer — (2) la masse se colore rapidement et émet des vapeurs. Au bout d'une demi heure <u>environ</u> on cesse le feu et lorsque la masse <u>brune</u> ainsi obtenue est presque refroidie on y ajoute une grande quantité d'eau pour la dissoudre. A la solution obtenue on ajoute un lait de chaux, on neutralise ainsi rapidement la liqueur qu'on filtre sur une flanelle mouillée. On réunit les liqueurs filtrées et on traite par l'alcool fort qui précipite le glycérophosphate de chaux. On laisse reposer, on filtre au papier. Le précipité recueilli est délayé dans de l'alcool fort pour enlever la totalité de la glycerine et enfin séché à basse température.

Il faut prolonger les lavages à l'alcool jusqu'à ce que le produit ne contienne plus de glycerine, ce qu'on reconnait facilement en desséchant une partie et constatant qu'il donne une poudre n'adhérant pas aux doigt

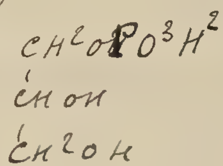
(1) Journ. de Ph. et de Ch. 1895.

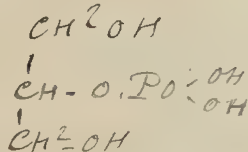
Un autre procédé dû à M. L. Prunier permet d'obtenir directement le glycérophosphate de chaux en évitant la saturation de l'acide glycérophosphorique qui est longue et souvent incomplète.

Il consiste à chauffer à 150° dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux un mélange de glycérine et de phosphate bicalcique additionné de son poids d'acide phosphorique. On continue à chauffer jusqu'à ce qu'il commence à se dégager des vapeurs d'acroléine. On laisse refroidir; la masse est légèrement colorée (si on avait trop chauffé elle deviendrait brune). On la dissout dans l'eau et on précipite le glycérophosphate de chaux par l'alcool.

Ce dernier procédé est encore plus rapide que le précédent, il donne un produit très blanc et aussi pur que possible.

Propriétés — Le glycérophosphate de chaux se présente sous la forme d'une poudre amorphe. On n'a pu jusqu'ici l'obtenir à l'état cristallisé, c'est que probablement le produit désigné sous le nom de glycérophosphate de chaux est un mélange de plusieurs corps isomères. La glycérine étant un alcool triatomique et se trouvant en présence d'un acide triatomique tel que l'acide phosphorique peut donner toute une série d'éthers dans lesquels 1, 2, 3 fonctions alcool sont éthérifiées. Il peut y avoir de plus deux isomères mono éthers





dont l'un dérive d'une des fonctions alcool primaire et l'autre de la fonction alcool secondaire.
Tous ces corps peuvent se produire en même temps et en proportions variables suivant la proportion d'acide employée, suivant aussi la température à laquelle on opère.

Quoi qu'il en soit le glycérophosphate de chaux est soluble dans dix huit à vingt parties d'eau froide. Il est presque insoluble dans l'eau bouillante, mais une ébullition prolongée paraît le dédoubler. Lorsqu'on veut avoir un produit pur il ne faut donc pas avoir recours à l'ébullition de sa solution pour le précipiter.

Il est insoluble dans l'alcool fort qui le précipite de sa solution aqueuse.

Cette solution aqueuse doit être neutre aux réactifs, elle ne doit précipiter ni par le nitrate d'argent, ni par la mixture magnésienne ce qui indiquerait la présence de phosphates.

Le molybdate d'ammoniaque en solution azotique donne avec le glycérophosphates de chaux un précipité blanc et non jaune (phosphates)

L'acétate d'urane ajouté à une solution de glycérophosphate de chaux ne précipite pas tout d'abord mais au bout d'un certain temps la solution se trouble et on voit apparaître un précipité ~~floconneux~~ gélatineux assez volumineux, qui paraît être une combinaison de glycérophosphate de chaux et d'acétate d'urane.

Petit et Polonowski (1)

Les solutions aqueuses de glycérophosphate de chaux sont très instables. Sous l'influence des microorganismes pour lesquelles elles constituent un excellent milieu de culture elles s'altèrent rapidement. On peut les conserver en ~~e~~ les renfermant dans des ampoules scellées après avoir eu soin d'employer pour la solution de l'eau stérilisée. Encore cette précaution n'est-elle pas suffisante. Il semble en effet que même en l'absence de microorganismes, le glycérophosphate se dédouble sous l'influence de l'eau en glycérine et phosphate de chaux. Il est donc préférable de ne faire ces solutions

(1) Journ. de Ph. et de Chimie

qu'au moment du besoin.

Nous avons vu les caractères qui permettent de différencier les glycérophosphate de chaux des phosphates. Il est possible de doser la quantité d'acide phosphoglycérique contenu dans un glycérophosphate de chaux.

Pour cela après avoir constaté l'absence de phosphates dans le produit (et les avoir dosés s'il y en a ~~par~~ a l'état de phosphate ammoniaco-magnésien) on calcine modérément. On obtient alors du phosphate de chaux qu'on dose par les méthodes ordinaires.

Le glycérophosphate de chaux desséché doit contenir de 30 à 31 % de P^2O^5.

De tous les glycérophosphates celui de chaux est le plus important et le plus employé. Tous les autres possèdent des propriétés analogues: solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool. Seul cependant le glycérophosphate de strontium précipite en solution aqueuse par la chaleur.

Vis à vis des réactifs des phosphates ils se comportent comme le glycérophosphate de chaux.

Ils possèdent de plus les réactions caractéristiques de leur métal ce qui permet de les distinguer les uns des autres.

Nous nous bornerons donc a citer rapidement leurs propriétés caractéristiques:

Glycérophosphate de soude – Se présente sous forme d'une masse blanche visqueuse, très déliquescente soluble dans l'eau en toutes proportions. Pour lui faire perdre son eau de cristallisation il faut la chauffer à 140°. On obtient ainsi une masse qui doit contenir 30. à 30.5 % d'anhydride phosphorique au dosage.

Glycéro-phosphate de potasse.

C'est comme le précédent une masse blanche visqueuse, très soluble dans l'eau qui ne devient solide qu'à la température de 140°.

Comme d'ailleurs tous les glycéro phosphates il précipite par les sels de plomb.

On le distingue du précédent en ce qu'il précipite par le chlorure de platine.

L'analyse doit donner 26 à 27 % d'acide phosphorique évalué en P^2O^5 sur le produit desséché à 140°.

Glycéro-phosphate de magnésie.

C'est une poudre blanche formée de cristaux microscopiques, solubles dans l'eau qui à 20° en dissout jusqu'à 17 %

Il précipite par les sels de plomb, les phosphates, carbonates et oxalates alcalins, ces derniers en liqueur neutre, ~~ce qui distingue~~ le précipité ne se formant pas en liqueur acétique, ce qui distingue le glycéro phosphate de magnésie du glycéro phosphate de chaux.

Un autre caractère plus simple permet de distinguer ces deux sels, la solution aqueuse du sel de chaux se trouble à l'ébullition, alors que ~~cette~~ la solution du sel de magnésie reste limpide.

Le sel desséché doit contenir à l'analyse 31 à 31.5 % d'acide phosphorique.

Glycéro-phosphate de lithine.

Il se présente aussi en cristaux microscopiques formant une poudre blanche très soluble dans l'eau (44 % à 20°).

Sa solution précipite par les sels de plomb, et aussi par les carbonates et phosphates alcalins pourvu que les solutions soient assez concentrées.

Desséché il doit donner à l'analyse 38. % d'acide phosphorique.

Glycéro-phosphate de strontium

Ce sel se rapproche beaucoup du glycéro phosphate de chaux, dont il possède un grand nombre de propriétés.

Comme lui il est plus soluble dans l'eau à froid qu'à chaud.

Il précipite par les sels de plomb, les carbonates, oxalates et phosphates alcalins, et aussi par les sulfates ce qui le distingue du sel de chaux.

Il doit donner à l'analyse 26 à 27 % de P^2O^5

Glycéro-phosphate de fer.

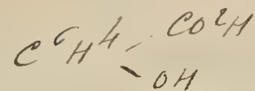
Ce corps ne paraît pas avoir été obtenu à l'état pur.

C'est une poudre ~~blanche~~ gris verdâtre soluble dans 7 parties d'eau en donnant une solution brune à réaction acide. Il précipite par les sels de plomb, les carbonates et les phosphates alcalins

Il doit contenir de 27 à 28 % d'acide phosphorique.

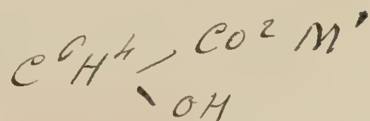
Salicylates.

L'acide salicylique, acide-phénol



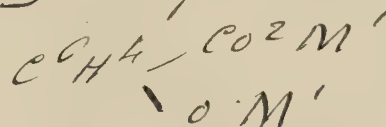
$$C^6H^4 \langle {}^{CO^2H}_{OH}$$

peut donner naissance à deux séries de sels : les uns normaux, pour ainsi dire, résultent du remplacement de l'hydrogène du groupe CO^2H par une valence métallique ;



$$C^6H^4 \langle {}^{CO^2M'}_{OH}$$

les autres basiques ont en plus l'hydrogène phénolique remplacé par un métal



$$C^6H^4 \langle {}^{CO^2M'}_{O.M'}$$

S'il s'agit de sels à métaux bivalents les formules deviennent.



$$\left(C^6H^4 \langle {}^{CO^2}_{OH}\right)^2 M'' \quad \text{et} \quad \left(C^6H^4 \langle {}^{CO^2}_{O}\right)^2 M''$$

C'est là le cas le plus simple. Certains métaux, le mercure, le bismuth par exemple peuvent donner d'autres sels, que nous aurons l'occasion de passer en revue à propos de chacun d'eux.

Parmi les salicylates employés nouvellement en médecine, nous ne citerons que

le salicylate de magnésie.

les salicylates de mercure.

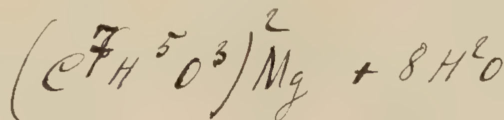
les salicylates de bismuth.

Salicylates de magnésie.

En 1845 dans une étude étendue des salicylates, Cahours (1) a décrit un salicylate de magnésie obtenu en faisant bouillir un mélange d'acide salicylique d'eau et de magnésie caustique ou carbonatée.

Ce sel est très soluble et se dépose par évaporation dans le vide sous forme d'aiguilles groupées autour d'un centre commun.

Le Journal de Pharmacie et de Chimie (2) propose la même préparation et donne à ce salicylate la formule



$$(C^7H^5O^3)^2Mg + 8H^2O$$

Ce qui fait de ce corps un salicylate normal à 8 molécules d'eau de cristallisation.

Ce sel est en longues aiguilles incolores, qui se dissolvent facilement dans l'eau et dans l'alcool, de réaction acide et de saveur légèrement amère.

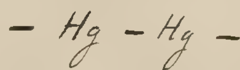
(1) Ann. de Ch. et Phys. (3) t. 13. p. 90
(2) ~~Id~~. tome 18 p. 19 (5e série)

Salicylates de Mercure.

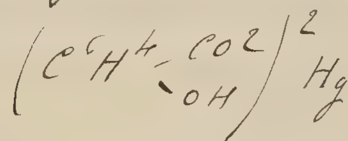
Le mercure étant un métal bivalent sous la forme monoatomique



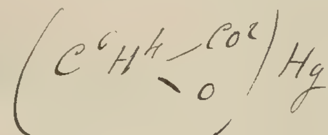
ou diatomique



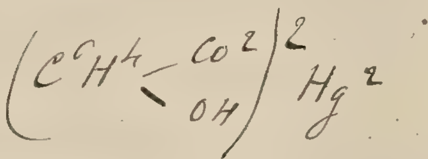
il peut donc exister 4 salicylates de mercure.



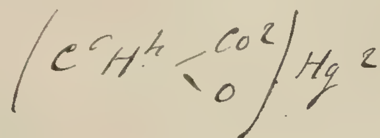
Salicylate mercurique normal



Salicylate mercurique basique



Salicylate mercureux



Salicylate mercureux basique.

Ces corps ont été tous préparés en 1880 par M.M. Grandval et Lajoux qui ont eu à revendiquer plusieurs fois leur priorité, des préparations copiées sur leurs données ayant été à plusieurs reprises publiées dans les journaux scientifiques lors de l'introduction du produit dans l'usage médical.

En 1893 ils ont publié définitivement leurs procédés de préparation des salicylates mercuriques à l'Académie des sciences (1) Il n'y a guère que le salicylate basique qui soit employé et ces auteurs ont mis en relief les propriétés curieuses de ce sel.

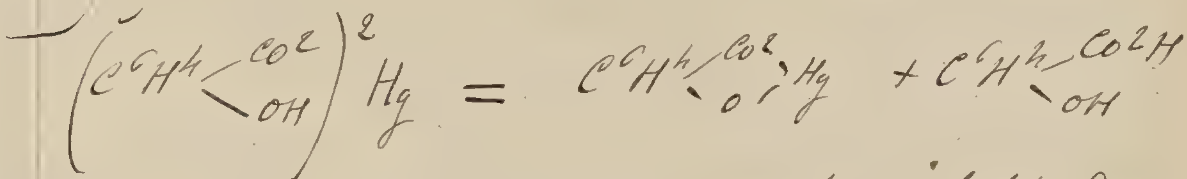
Salicylate mercurique normal.

Ce sel se prépare en précipitant à froid, la solution d'un sel mercurique par le salicylate de soude.

(1) CR 117 p. 44.

C'est un précipité blanc, insoluble dans l'eau, décomposable par la chaleur.

Sous l'influence de l'~~eau~~ eau à l'ébullition il se décompose entièrement en salicylate basique et acide salicylique, ainsi que le montrent et l'acidité de la liqueur et les propriétés nouvelles du sel.



$$\left(C^6H^4{<}^{CO^2}_{OH}\right)^2 Hg = C^6H^4{<}^{CO^2}_{O}{>}Hg + C^6H^4{<}^{CO^2H}_{OH}$$

Ce salicylate normal est très soluble dans les solutions de chlorure de sodium et possède toutes les réactions des sels mercuriques.

Salicylate basique.

Ce sel se prépare facilement en ajoutant <u>peu à peu</u> à une solution bouillante d'acide salicylique de l'oxyde mercurique fraîchement précipité, en proportion théorique d'après l'équation.



$$C^6H^4{<}^{CO^2H}_{OH} + HgO = C^6H^4{<}^{CO^2}_{O}{>}Hg + H^2O$$

On n'ajoute de nouvel oxyde que lorsque la coloration jaune du précédent a disparu. Le produit est ainsi obtenu exempt d'acide salicylique et ne nécessite pas de longs lavages, comme lorsqu'on cherche à le préparer en faisant bouillir avec de l'eau le salicylate neutre.

Le salicylate basique est une poudre blanche insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et le chloroforme.

La chaleur le décompose en eau, acide carbonique, phénol et mercure.

Le fait dominant de l'histoire de ce corps, est l'état particulier sous lequel il contient le mercure

qui y est complètement disséminé.

L'hydrogène sulfuré ne change la couleur du sel suspendu dans l'eau qu'au bout de plusieurs heures. Il devient d'abord jaune citron puis brunit et enfin noircit. A chaud le noircissement est plus rapide.

Il est complètement soluble dans les sulfures d'ammonium, de sodium et de potassium. La liqueur se trouble peu à peu et dépose finalement du sulfure noir.

Il est peu soluble dans l'ammoniaque, très soluble dans la soude caustique; et il s'agit bien d'une dissolution car l'hydrogène sulfuré n'en précipite pas le mercure à froid; par contre l'acide carbonique en saturant la soude précipite le salicylate mercurique inaltéré, de sorte que la solution se trouble au contact de l'air.

Le sel même déposé dans ces conditions de lenteur est toujours amorphe.

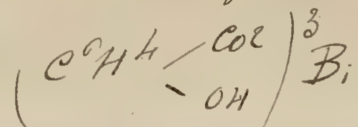
Le salicylate basique se dissout encore dans les sels haloïdes des métaux alcalins.

L'acide chlorhydrique froid le dissout sans l'altérer, mais à chaud il le décompose rapidement.

Enfin le cyanure de potassium le dissout, mais en le décomposant; aussitôt H^2S précipite de la solution du sulfure noir de mercure. Ceci vraisemblablement en raison des affinités spéciales du cyanogène pour le mercure, ainsi que le laissent prévoir les données thermochimiques.

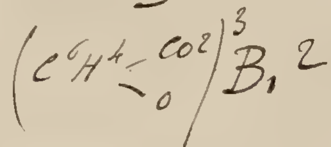
Salicylates de bismuth.

Le bismuth étant trivalent donne un salicylate normal de formule



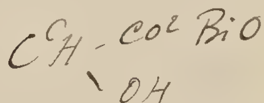
$$\left(C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2 \\ OH \end{smallmatrix}\right)^3 Bi$$

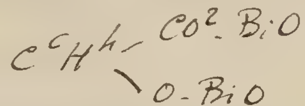
et un salicylate basique



$$\left(C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2 \\ O \end{smallmatrix}\right)^3 Bi^2$$

On connait de plus des sels de bismuthyle BiO' ou ce radical se conduit comme un métal monovalent





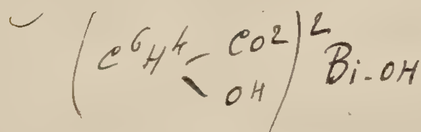
$C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2BiO \\ OH \end{smallmatrix}$ salicylate normal de bismutyle — $C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2\text{-}BiO \\ O\text{-}BiO \end{smallmatrix}$ salicylate basique de bismutyle

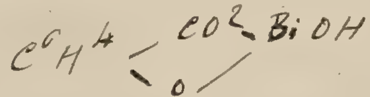
Ces corps peuvent d'ailleurs exister à l'état hydraté et dans ce cas on admet que le radical BiO est remplacé par



$$-Bi \begin{smallmatrix} OH \\ OH \end{smallmatrix}$$

On peut même concevoir des sels d'hydrate de bismutyle ou l'un des oxhydriles est remplacé par un acide ou un phénol





$$\left(C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2 \\ OH \end{smallmatrix}\right)^2 Bi\text{-}OH \qquad C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO^2\text{-}BiOH \\ O \end{smallmatrix}$$

On voit donc que le nombre des salicylates de bismuth est assez ~~nombreux~~ grand.

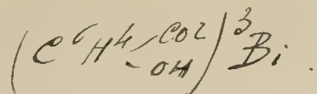
De nombreux travaux ont été entrepris sur ce sujet et cependant la question est loin d'être élucidée. C'est qu'en effet les salicylates de bismuth comme d'ailleurs tous les sels de bismuth sont essentiellement dissociables et sous l'influence de l'eau, de l'alcool, de l'éther perdent tout ou partie de leur acide salicylique pour donner soit des sels de plus en plus basiques soit même de l'oxyde de bismuth.

Le supplément du Codex donne la préparation

d'un salicylate de bismuth qui paraît répondre à la formule d'un salicylate de bismuthyle normal hydraté.

Néanmoins nous indiquerons rapidement les procédés de préparation de quelques autres salicylates.

2°. Salicylate normal de bismuth


$(C^6H^4{<}^{CO^2}_{OH})^3 Bi$.

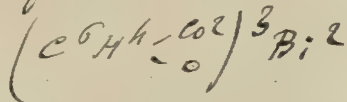
On le prépare en décomposant une ~~sel soluble~~ solution d'un sel de bismuth par le salicylate de soude. La difficulté de la préparation réside dans l'obtention de la solution de bismuth qui doit être aussi neutre que possible.

Caune a indiqué un procédé qui remplit bien le but. Il dissout du sous nitrate de bismuth dans de l'acide chlorhydrique et sature autant qu'il est possible cette solution par du carbonate de soude, jusqu'à précipité persistant, et on mélange avec une solution saturée de NaCl.

Cette solution est mélangée à une solution de ~~carbona~~ salicylate de soude (en proportion convenable) saturée elle même de chlorure de sodium ou d'ammonium. Le chlorure de sodium a pour but d'empêcher la dissociation du chlorure de bismuth.

Au début il ne se fait pas de précipité puis au bout de quelques secondes la liqueur se trouble et ne tarde pas à donner des cristaux microscopiques il est vrai de salicylate neutre de bismuth.

Salicylate basique.


$(C^6H^4{<}^{CO^2}_{O})^3 Bi^2$

Le procédé donné par Caune pour la préparation de ce sel est tout à fait comparable au précédent avec cette différence qu'on emploie une solution de salicylate de soude additionnée d'une proportion convenable de soude, ce qui revient à faire agir l'oxyde de bismuth hydraté à l'état naissant sur l'acide salicylique.

Caune a ainsi obtenu un sel cristallisé

Pour obtenir les salicylates de bismuthyle on fait réagir l'acide salicylique sur l'oxyde de bismuth hydraté.

C'est cette préparation qu'a adoptée le Codex. Il consiste à chauffer 100 gr d'acide salicylique avec de l'hydrate de bismuth (une quantité correspondant à 150 gr d'oxyde anhydre) avec 1 litre d'eau sans aller jusqu'à l'ébullition. On laisse refroidir; on recueille le précipité on le lave à froid à plusieurs eaux ~~afin~~ sans prolonger le contact afin d'éviter la décomposition ~~ef~~ du produit. On dessèche au dessous de 80°.

Le Codex n'insiste pas assez ~~sur~~ les détails de l'opération; il n'indique pas en effet pendant combien de temps et jusqu'à quelle température il faut chauffer. „Sans aller jusqu'à l'ébullition„ est un terme trop vague quand il s'agit d'un corps de ce genre aussi facilement dissociable par l'eau.

Le Codex recommande d'employer un excès d'acide salicylique pour obtenir finalement une réaction acide. Or quelle que soit la quantité d'acide salicylique employé la réaction sera toujours acide puisque sous l'influence de l'eau chaude les salicylates (de bismuth) se dissocient.

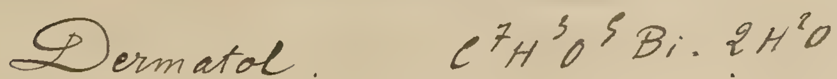
Quoi qu'il en soit le produit du Codex se présente sous forme d'une poudre blanche insoluble dans l'eau, soluble dans les acides minéraux avec séparation d'acide salicylique

L'eau seule et encore plus facilement l'eau aérée, le dissocient même à froid.

L'alcool et surtout l'éther lui enlèvent à froid son acide salicylique et on obtient comme résidu de l'oxyde de bismuth

Ce corps est cependant assez employé en médecine. On cherche à le substituer au sous-nitrate de bismuth et c'est là un grand tort, car lorsqu'on administre des salicylate de bismuth, on introduit dans l'estomac non pas un sel, mais de l'acide salicylique et de l'oxyde de bismuth et aux doses où certains médecins l'emploient cette quantité d'acide salicylique peut devenir dangereuse.

Gallate basique de bismuth



Dermatol. $C^7H^3O^5Bi . 2H^2O$

Dès 1841 Bley (1) prépara un gallate de bismuth qui paraît identique au produit introduit récemment dans la thérapeutique sous le nom de dermatol. Il l'obtenait en dissolvant du sous nitrate de bismuth dans beaucoup d'acide acétique additionné d'une très petite quantité d'acide azotique. A cette solution il ajoutait une solution d'acide gallique ~~et~~ obtenait ainsi un précipité jaune de gallate de bismuth. Cependant il ne donne pas la formule de ce corps, il indique seulement, qu'après dessication à 90° il ~~dit~~ cont~~ient~~ 51.42 % d'oxyde de bismuth.

Préparation.
Procédé du Codex.

Cinquante ans après Fischer le préparait par un procédé tout à fait analogue, procédé qui a été adopté par le supplément du Codex.

On prend:

Azotate de bismuth cristallisé	100	gr
Acide acétique glacial	200	gr.
Acide gallique	33	gr

On dissout l'azotate de bismuth dans l'acide acétique; on dilue avec 500 gr d'eau distillée, on filtre et on ajoute l'acide gallique dissous dans 500 cc d'eau chaude, en ayant soin d'agiter sans cesse.

Le précipité jaune qui se forme est lavé à l'eau tiède jusqu'à élimination complète de l'acide azotique.

Ainsi obtenu le produit est amorphe.

Procédé Causse.

Causse (2) est parvenu à obtenir un produit très bien cristallisé par le procédé suivant:

(1) Ph. Centr. 1841 p. 619
(2) J. de Ph. et de Ch. 28. p. 247.

On dissout 200 gr. de Sous nitrate de bismuth, dans l'acide nitrique, on ajoute 500 cc de solution saturée de nitrate de potasse et l'on neutralise l'acide libre avec du sous nitrate de bismuth. La solution neutre est additionnée de 100 cc d'acide acetique.

D'autre part on dissout à l'ebullition 125 gr d'acide gallique dans la plus petite quantité d'eau possible.

On mélange les deux solutions, il ne se fait aucun dépôt (pourvu que la solution d'acide gallique soit assez concentrée). On introduit enfin rapidement dans le melange 20 fois son volume d'eau.

Tout d'abord aucun précipité ne se forme, mais après quelques minutes, un trouble apparaît suivi bientôt d'une abondante cristallisation. Le sel est lavé à l'eau froide puis à l'eau bouillante jusqu'à purification complète et desseché à l'air.

Propriétés.

C'est une poudre jaune, amorphe lorsqu'il a été preparé par le procedé Fischer, cristallisée quand on l'a obtenue par le procedé Causse.

Il est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'ether et les acides dilués.

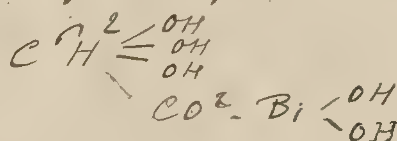
L'acide chlorhydrique concentré le dissout à froid en s'emparant du bismuth.

L'acide sulfurique concentré ne le dissout pas à froid, mais le dissout assez bien à chaud. Il en est de même de l'acide azotique concentré qui le dissout à chaud avec dégagement de vapeurs nitreuses.

Les alcalis caustiques dissolvent le dermatol sans précipité, en donnant une solution jaune qui devient rouge par oxydation à l'air.

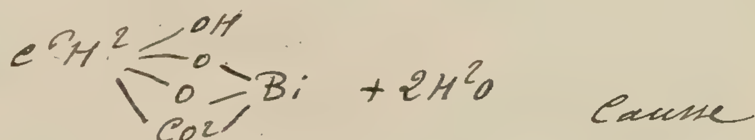
Desséché à 100° il perd environ 9% d'eau ce qui correspond à un hydrate à deux molécules d'eau de cristallisation. D'autre part des analyses assez concordantes conduisent à la formule $C^7H^3O^6Bi + 2H^2O$.

Fischer avait considéré cette eau comme faisant partie de la molécule chimique et avait donné pour formule au dermatol



Mais si on admet que ces deux molécules d'eau ne sont pas de constitution il faut admettre que le bismuth est combiné aux fonctions phénoliques, puisqu'il ne reste plus que trois atomes d'hydrogène, dont deux font partie du noyau.

La formule devient donc



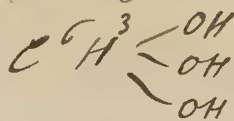
Causse

Mais cette considération de l'eau de cristallisation n'est pas suffisante pour admettre cette formule. On pourrait objecter qu'à 100° il y a formation d'anhydrides qui font disparaître ces deux molécules d'eau, bien que le cas soit peu fréquent pour des corps de ce genre à cette température.

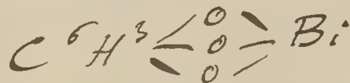
Il fallait donc démontrer que les fonctions phénoliques étaient capables de se combiner au bismuth dans les conditions mêmes de la préparation du dermatol : il fallait démontrer de plus que si l'acide gallique avait ses fonctions phénoliques protégées (par des radicaux d'alcool, ~~par~~ ou d'acide par exemple) on ne pouvait obtenir un dérivé correspondant du dermatol. C'est ce

travail qu'a entrepris Causse et qu'il a mené à bonne fin.

En remplaçant dans la préparation du dermatol l'acide gallique par le pyrogallol



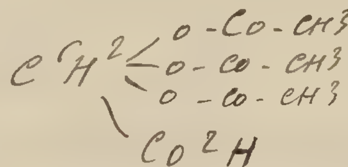
qui ne possède que des fonctions phénoliques, il a obtenu une poudre jaune cristalline de pyrogallate de bismuth qui répondait à la formule $C^6H^3O^3Bi$ et qui ne pouvait par conséquent avoir d'autre constitution que



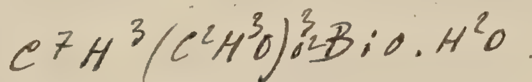
D'ailleurs ce corps ressemblait en tous points au dermatol.

Le bismuth était donc susceptible de se combiner aux fonctions phénoliques.

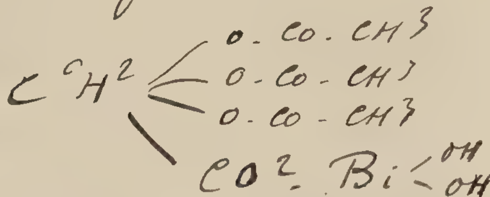
Restait à démontrer la seconde partie. Il prit de l'acide triacetyl gallique



Et il l'ajouta à une solution acétique de bismuth comme pour la préparation du dermatol, il obtint ainsi un corps blanc correspondant à la formule



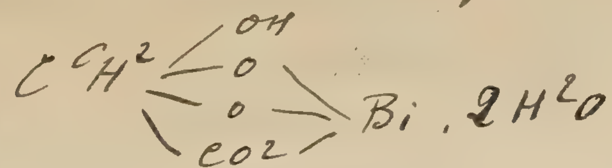
et ~~qui avait~~ ayant pour constitution



Il semble donc que la coloration jaune soit spéciale aux composés phénoliques du bismuth, puisque ce dernier corps qui possède les mêmes fonctions phénoliques mais qui ne sont évidemment pas

combinées au bismuth, ne possède pas cette coloration jaune.

D'où il conclut que le dermatol a bien la constitution déjà indiquée



$$C^6H^2 \begin{matrix} OH \\ O \\ O \\ CO^2 \end{matrix} Bi \cdot 2H^2O$$

Essai du dermatol

Le dermatol étant un sel de bismuth assez stable ne se dissocie pas sous l'influence de l'alcool ou de l'éther. Le dermatol bien préparé ne doit donc pas céder d'acide gallique à ces véhicules, ce dont on s'assure au moyen d'un persel de fer.

Il ne doit pas contenir de sels de bismuth étrangers ce dont on s'assure en le dissolvant dans la lessive de soude concentrée. Il ne doit laisser aucun précipité.

S'il a été préparé avec un azotate de bismuth impur il en contient toutes les impuretés, il est facile de les rechercher après avoir dissous le dermatol dans l'acide sulfurique à chaud en présence d'un peu d'acide azotique; ce dernier acide étant ajouté pour oxyder l'arsenic qui pourrait s'y trouver à l'état de chlorure si le dermatol a été préparé par le procédé Causse.

Il peut encore contenir de l'azotate de bismuth, une dissolution du produit faite à froid dans l'acide sulfurique et additionnée de sulfate de diphenylamine se colorera en bleu intense s'il y a de l'azotate même à l'état de traces.

Enfin pour doser le ~~dermatol~~ oxyde de bismuth il suffit de le calciner après l'avoir séché à 100° et pesé. Il doit contenir alors 56.6% d'oxyde de bismuth.

On voit que le produit obtenu par Fischer diffère peu du gallate de bismuth obtenu par

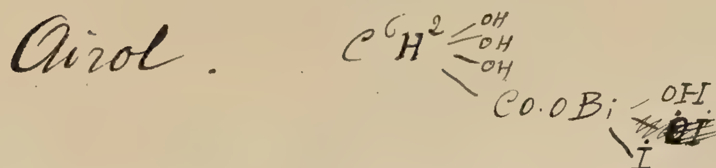
Bley qui avait trouvé 51.42 % d'oxyde de bismuth mais ne séchait son produit qu'à 90°.

Or si on admet que à 90° le dermatol contient encore ses 2 H^2O. et qu'il les perd totalement à 100°, on trouve que le produit de Fischer (c'est à dire 97%) contient précisément à l'état hydraté 51.4 % d'oxyde de bismuth.

Le dermatol est employé comme succédané de l'iodoforme et en Dermatologie.

Oxyiodogallate de bismuth.

Airol.



Ce corps a été préparé pour la première fois en 1894 par Lüdy, en traitant l'oxyiodure de bismuth par l'acide gallique, ou bien en traitant le dermatol par l'acide iodhydrique en solution aqueuse au bain marie.

La maison Hoffmann et Traube firent breveter ces préparations (1)

L'année suivante la même maison fit breveter un perfectionnement à ces procédés, consistant à faire réagir l'acide iodhydrique naissant sur le sous gallate de bismuth à l'état naissant, réunissant ainsi en une seule opération les deux termes de la préparation de Lüdy.

Voici ce procédé (2)

On dissout 10 Kilog d'iodure de potassium et 11 Kgr. d'acide gallique dans 100 Kg. d'eau

D'autre part on fait une autre solution de 30 Kgr de nitrate de bismuth, 11 Kg. d'acide acétique 15 Kg. d'acétate de soude dans 100 Kg. d'eau.

On verse cette dernière solution dans la première en agitant continuellement.

Il se fait un précipité vert grisâtre qui constitue l'airol.

C'est d'après sa préparation un oxyiodogallate de bismuth.

C'est une poudre vert grisâtre inodore, insipide, inaltérable à la lumière.

A l'air humide il se colore peu à peu en rouge en se transformant en un

(1) Brev. allemand 12.862.
(2) id 15.655.

composé plus basique mais riche en iode.

Il est insoluble dans tous les dissolvants organiques.

Mais il se dissout dans les alcalis en donnant une solution rouge qui absorbe facilement l'oxygène de l'air.

L'eau même froide le décompose en donnant un ~~précipité~~ corps plus basique, avec l'eau chaude la dissociation est immédiate.

Mais on peut retarder et empêcher presque cette dissociation en additionnant l'eau d'une quantité suffisante de glycérine. L'émulsion ainsi obtenue se conserve assez longtemps.

L'acide sulfurique et l'acide azotique ~~décomposent~~ dissolvent l'airol en mettant l'iode en liberté.

L'acide chlorhydrique même dilué agit de même.

Cette solution chlorhydrique, précipite par l'hydrogène sulfuré qui donne du sulfure noir de bismuth.

Ce corps a été présenté comme succédané de l'iodoforme, du dermatol et des aristols. Il contient en effet les principes de ces deux derniers corps.

